

## Wissenschaftliche Auswertung der Hamburger Dioxin Kohorte: Abschlussbericht

Manuwald, U.; Wilken, D.; Zhang, H.; Baur, X.

Veröffentlichungsversion / Published Version  
Abschlussbericht / final report

Zur Verfügung gestellt in Kooperation mit / provided in cooperation with:  
Bundesministerium für Arbeit und Soziales

### Empfohlene Zitierung / Suggested Citation:

Manuwald, U., Wilken, D., Zhang, H., & Baur, X. (2012). *Wissenschaftliche Auswertung der Hamburger Dioxin Kohorte: Abschlussbericht*. (Forschungsbericht / Bundesministerium für Arbeit und Soziales, FB422). Hamburg: Bundesministerium für Arbeit und Soziales; Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Zentralinstitut für Arbeitsmedizin und Maritime Medizin (ZfAM). <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:0168-ssoar-47838-2>

### Nutzungsbedingungen:

Dieser Text wird unter einer Deposit-Lizenz (Keine Weiterverbreitung - keine Bearbeitung) zur Verfügung gestellt. Gewährt wird ein nicht exklusives, nicht übertragbares, persönliches und beschränktes Recht auf Nutzung dieses Dokuments. Dieses Dokument ist ausschließlich für den persönlichen, nicht-kommerziellen Gebrauch bestimmt. Auf sämtlichen Kopien dieses Dokuments müssen alle Urheberrechtshinweise und sonstigen Hinweise auf gesetzlichen Schutz beibehalten werden. Sie dürfen dieses Dokument nicht in irgendeiner Weise abändern, noch dürfen Sie dieses Dokument für öffentliche oder kommerzielle Zwecke vervielfältigen, öffentlich ausstellen, aufführen, vertreiben oder anderweitig nutzen. Mit der Verwendung dieses Dokuments erkennen Sie die Nutzungsbedingungen an.

### Terms of use:

This document is made available under Deposit Licence (No Redistribution - no modifications). We grant a non-exclusive, non-transferable, individual and limited right to using this document. This document is solely intended for your personal, non-commercial use. All of the copies of this documents must retain all copyright information and other information regarding legal protection. You are not allowed to alter this document in any way, to copy it for public or commercial purposes, to exhibit the document in public, to perform, distribute or otherwise use the document in public. By using this particular document, you accept the above-stated conditions of use.



Bundesministerium  
für Arbeit und Soziales

# Forschungs bericht

---

Arbeitsschutz

**422**

## **Wissenschaftliche Aus- wertung der Hamburger Dioxin Kohorte**

**– Abschlussbericht –**



# Abschlussbericht

des Forschungsvorhabens

## „Wissenschaftliche Auswertung der Hamburger-Dioxin-Kohorte“

### **Autoren:**

Manuwald, U.

Wilken, D.

Zhang, H.

Baur, X.

**11.01.2011 \***

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	7
1    Einleitung .....	8
1.1    Dioxine und andere Halogenkohlenwasserstoffe .....	8
1.2    Geschichte des Moorfleeter Werks von Boehringer .....	10
1.3    Produktionsabläufe, Arbeitsplätze und gesundheitsgefährdende Chemikalien (Firma C.H. Boehringer Sohn, Hamburg).....	12
1.4    Formulierte Ziele des Forschungsprojektes .....	13
2    Material und Methoden .....	15
2.1    Studienkollektiv und Datenquellen .....	15
2.2    Statistische Analyse .....	17
3    Ergebnisse .....	20
3.1    Deskription des Datenmaterials (Studienkollektiv) .....	20
3.1.1    Lost-to-follow-up und von der Berechnung ausgeschlossener Personen .....	21
3.1.2    Validitätsprüfung, Vergleich Todesbescheinigungen und Todesursache .....	23
3.2    Vergleichskohorte Hamburger Bevölkerung.....	24
3.3    Mortalität .....	26
3.3.1    Gesamtmortalität und krankheitspezifische Mortalität (bösartige Neubildungen, Krebserkrankungen der Atemwege, kardiovaskuläre Erkrankungen) .....	26
3.3.2    Mortalität an Brustkrebs .....	32
4    Diskussion.....	35
5    Schlussbetrachtung.....	44
6    Zusammenfassung.....	45
7    Literatur.....	47

8	Literaturstudie und Datenmaterial zur Aktualisierung von BK-Merkblätter .....	50
8.1	Aktualisierte Literaturzusammenstellung zum Merkblatt der BK Nr. 1302: „Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe“ .....	52
8.2	Aktualisierte Literaturzusammenstellung zum Merkblatt der BK Nr. 1310: „Erkrankungen durch Halogenierte Alkyl-, Aryl-, oder Alkylaryloxide“ .....	70
9	Danksagungen.....	92

## Abkürzungsverzeichnis

ca.	circa
et al.	et alii (Maskulinum), et aliae (Femininum) oder et alia (Neutrum)
HCH	Hexachlorcyclohexan
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
kg	Kilogramm
Kt	Kilotonne
mg	Milligramm
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
s.	siehe
SMR	Standard-Mortalitäts-Ratio
SIR	Standard-Inzidenz-Ratio
TCDD	2,3,4,7,8-TCDD; Tetrachlorbenzodioxin
Tri-Station	1,2,4-Trichlorbenzol-Station
T-Säure	2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure-Station
z. B.	zum Beispiel

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Einteilung der Halogenkohlenwasserstoffe .....	9
<b>Tabelle 2:</b> Übersicht ermittelter Ergebnisse der follow-ups bis 1992, bis 1994 und bis 2007 .....	20
<b>Tabelle 3:</b> Vergleich der lost-to-follow-up-Fälle (Vitalstatus unbekannt) mit den männlichen Beschäftigten mit bekannten Vitalstatus (teilweise Mehrfachnennung auf Grund von innerbetrieblichen Arbeitsplatzwechseln im Zeitraum 1952-1984) .....	22
<b>Tabelle 4:</b> Ergebnis des Vergleichs der Todesursachen ermittelt durch einen Pathologen und den amtlichen Kodierer der Todesbescheinigung.....	24
<b>Tabelle 5:</b> SMR der Männer des Studienkollektives (Fettschrift: statistisch signifikante Ergebnisse) .....	26
<b>Tabelle 6:</b> SMR der Frauen des Studienkollektives (Fettschrift: statistisch signifikante Ergebnisse) .....	26
<b>Tabelle 7:</b> SMR bei Männern stratifiziert nach Todesalter und Zeitraum des Todeszeitpunktes (Fettschrift: statistisch signifikante Ergebnisse) .....	28
<b>Tabelle 8:</b> SMR bei Frauen stratifiziert nach Todesalter (Fettschrift: statistisch signifikante Ergebnisse) .....	28
<b>Tabelle 9:</b> Bösartige Neubildungen (ICD-9 140-208) Männer unter Berücksichtigung der Expositionsdauer .....	31
<b>Tabelle 10:</b> Bösartige Neubildungen (ICD-9 140-208) Männer, Expositionsdauer und zwei Zeiträume .....	31
<b>Tabelle 11:</b> Bösartige Neubildungen (ICD-9 140-208) Frauen unter Berücksichtigung der Expositionsdauer .....	32
<b>Tabelle 12:</b> SMR für Brustkrebs (ICD-9 174) über den gesamten Zeitraum von 1955-2007 stratifiziert nach Todesalter (Fettschrift: statistisch signifikante Ergebnisse) ...	34

<b>Tabelle 13:</b> Brustkrebs ( <b>ICD-9 174</b> ) Frauen Unterteilung nach Expositionsdauer für den Zeitraum 1955-2007 .....	34
---	----

<b>Tabelle 14:</b> Vergleich der aktuellen Ergebnisse mit den früheren Auswertungen der Studienkohorte und mit anderen Studien .....	43
--	----



## Abbildungsverzeichnis

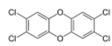
<b>Abbildung 1:</b> Todesfallzahlen der Männer in Bezug auf die Todesursache Neubildung „Kehlkopf, Lunge und Pleura“ (alle Altersgruppen ab 15 Jahre in Hamburg zwischen 1955-2007) (Quelle: eigene Darstellung mit Daten des Hamburger Statistikamtes Nord) .....	25
<b>Abbildung 2:</b> Altersabhängige Todesfallzahlen der Männer in Bezug auf die Todesursache Neubildungen „Kehlkopf, Lunge und Pleura“ (alle Altersgruppen ab 15 Jahre in Hamburg zwischen 1955-2007) (Quelle: eigene Darstellung mit Daten des Hamburger Statistikamtes Nord) .....	25
<b>Abbildung 3:</b> Entwicklung der Gesamtmortalität der Männer zwischen 1955 und 2007 (Tote = 689) .....	29
<b>Abbildung 4:</b> Entwicklung der Gesamtmortalität der Männer in Abhängigkeit vom Lebensalter (Tote = 689) .....	30
<b>Abbildung 5:</b> SMR für Brustkrebsmortalität (ICD-9 174) der Frauen (n=19) in den einzelnen Altersgruppen (1955-2007) .....	33
<b>Abbildung 6:</b> Trend der SMR Brustkrebsmortalität (ICD-9 174) der Frauen (n=19) über den Zeitraum 1955 bis 2007 .....	33
<b>Abbildung 7:</b> Vergleich Expositionsdauer der an bösartigen Neubildungen (ICD-9 140-208) 1952-2007 und 1955-2007 verstorbenen Männer .....	37
<b>Abbildung 8:</b> Vergleich „Latenzzeit“ von an bösartigen Neubildungen (ICD-9 140-208) 1952-2007 und 1955-2007 verstorbenen Männer .....	37

# 1 Einleitung

In einer früher in Hamburg angesiedelten Chemiefabrik der Firma C.H. Boehringer Sohn (Ingelheim) bestand eine erhebliche Belastung der Beschäftigten gegenüber Ausgangssubstanzen, Zwischen- und Endprodukten von Herbiziden und Insektiziden, die von 1952 bis 1984 dort hergestellt wurden.

## 1.1 Dioxine und andere Halogenkohlenwasserstoffe

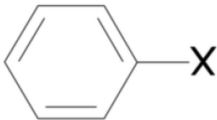



2,3,7,8-TCDD wurde von der IARC (1997) als Karzinogen in die Kategorie 1 für den Menschen eingestuft [1]. Basis dieser Entscheidung waren damals die Studien von Ott et al. (1996) (SMR 1,9; 95% CI 1,1–3,0) (Chlorakne, Latenzzeit  $\geq 20$  Jahre,  $n=113$  [2]), Becher et al. (1996) (SMR 1,3; 95% CI 1,0–1,5) (Arbeiter mit Chlorakne und einem hohen TCDD-Level im Serum ( $n=105$ ) [3], Fingerhut et al. (1991) (SMR 1,5; 95%CI 1,2–1,8), ( $> 1$  Expositionsdauer, Latenzzeit 20 Jahre,  $n=119$ ) [4] und Hooiveld et al. (1996) (SMR 1,5; 95% CI 1,3-1,9) (Arbeiter mit starker Exposition gegenüber TCDD  $n=51$ ) [5] (Die SMR beziehen sich alle auf bösartige Neubildungen und  $n$  bezeichnet die Anzahl an Todesfälle).


Dioxine sind eine Gruppe chlorierter organischer Verbindungen mit der Grundstruktur von zwei Benzolringen, die mit zwei Sauerstoffatomen verbunden sind. Der bekannteste und am meisten untersuchte Vertreter ist 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (2,3,7,8-TCDD, TCDD; Synonyme: chloriertes Dibenzo [*b,e*] (1,4)-dioxin, Tetrachlodibenzo-p-dioxin; chemische Formel:  $C_{12}H_4Cl_4O_2$  ; Molekulargewicht: 321,96; Schmelzpunkt: 305°C; Siedepunkt: 421,2°C (Sublimation)). Kongenere des Pentachlordibenzon-p-dioxine (PCDD) sind beispielsweise 1,2,3,7,8-PeCDD, 1,2,3,4,7,8-HxCDD, 1,2,3,7,8,9-HxCDD, 1,2,3,6,7,8-HxCDD, 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD und 1,2,3,4,6,7,8,9-OCDD.

Unter dem Begriff „Dioxine“ werden oft komplexe Mischungen aus Dioxin-Kongeneren und Furanen verstanden.

Halogenkohlenwasserstoffe (HCH) sind für den Menschen gesundheitsschädlich und stellen ein Umweltproblem dar. Sie gefährden das Grundwasser und bauen die Ozonschicht ab. In der Tabelle 1 sind die wichtigsten aromatischen Kohlenwasserstoffe zusammengefasst.

**Tabelle 1:** Einteilung der Halogenkohlenwasserstoffe

Grundstruktur	Beispiel			
Aromatisch 	DDT	$C_{14}H_9Cl_5$		
	HCH	$C_6H_6Cl_6$		
	Chlorbenzol	$C_6H_5Cl$		

Zu den chlorierten Cyclohexanen, welche je nach Stellung des Chlorsubstituenten mit  $\alpha$ - bis  $\epsilon$ -HCH bezeichnet werden, gehört Beta-Hexachlorcyclohexan (Synonyme:  $\beta$ -1,2,3,4,5,6-Hexachlorcyclohexan,  $\beta$ -Benzolhexachlorid,  $\beta$ -HCH,  $\beta$ -BCH; Konfiguration (Chlor): chemische Formel:  $C_6H_6Cl_6$  ). Von den acht HCH-Stereoisomeren sind folgende als umweltschädliche eingestuft:  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - und  $\epsilon$ -HCH. Wobei  $\beta$ -HCH karzinogen ist.

$\beta$ -HCH bzw.  $\alpha$ - und das technische HCH (Gemisch aus  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -HCH) wurden als Düngemittel, Pflanzenschutzmittel, Desinfektionsmittel und Entlausungsmittel weltweit verwendet. Diese Stoffe haben seit Ende der 70er Jahre in industrialisierten Ländern keine Zulassung mehr. Seit 1977 ist die Anwendung von  $\alpha$ -,  $\beta$ - und technischem HCH in Deutschland verboten. Bis 2004 durfte das technische HCH in Deutschland ausschließlich zur Produktion von  $\gamma$ -HCH (Lindan) eingesetzt werden [6]. In Europa ist die Herstellung von Lindan seit 2004 und seine Anwendung seit Dezember 2007 verboten [7]. Lindan ist die Hauptquelle für die Belastungen mit HCH in der Umwelt und bei Lebewesen. In großen Mengen wurde Lindan in Europa und Nordamerika zur Schädlingsbekämpfung im Anbau von Obst, Gemüse und anderen Kulturpflanzen verwendet. In den Jahren 1950 bis 2000 sind ca. 450 Kilotonnen (kt) als Herbizid und Pestizid weltweit eingesetzt worden (280 kt in Europa, 73 kt in Asien, 64 kt in Amerika, 29 kt in Afrika und 1kt in Ozeanien) [8].

## 1.2 Geschichte des Moorfleeter Werks von Boehringer

Das Moorfleeter Werk wurde 1923 in Betrieb genommen und spezialisierte sich anfangs auf die Herstellung von verschiedenen Medikamenten, insbesondere Opiate, daneben auch Backmittel. Ende 1950 verlegte das Ingelheimer Stammwerk die Produktion von Schädlingsbekämpfungsmitteln nach Hamburg. Ein Jahr später war die „Hexastation“ (Hexachlorcyclohexan-Produktion) in voller Funktion, und es begann die Herstellung kristallinen Lindans. Auch die 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure-Produktion (T-Säure-Fabrikation) lief bereits zu jener Zeit. Allerdings wurde das dafür benötigte Trichlorphenol anfangs noch ausschließlich aus Ingelheim angeliefert. 1953 begann in Hamburg die Eigenproduktion von Trichlorphenol, dies zunächst unter Einsatz einer Versuchsanlage. Ingelheim lieferte weiterhin dieses Zwischenprodukt zur weiteren Verarbeitung nach Hamburg.

1953/54 traten bei den Beschäftigten sowohl des Ingelheimer als auch des Hamburger Werkes in größerem Umfang schwere Hauterkrankungen auf, meistens beginnend mit akuten Reizerscheinungen und Schwellungen, nach mehreren Tagen übergehend in das Bild der Chlorakne. Betroffen waren vor allem die von der Bekleidung nicht bedeckten Körperpartien, aber auch Rumpf und äußere Genitalien. Werksseitig vermutete man die Ursache im „T-Säure-Bereich“, speziell in Verunreinigungen des in Ingelheim hergestellten Chlorphenols. Die Reaktion der Unternehmensleitung war bemerkenswert konsequent: Die Produktion dieses Stoffes wurde vorübergehend eingestellt.

Zu der Produktionssteigerung trugen insbesondere Fortschritte bei der Verarbeitung der Restisomere vom Roh-Hexachlorcyclohexan (Roh-HCH) bei. Es gelang eine immer intensivere Verwertung dieser bei der Lindanherstellung anfallenden Substanzen über den Einsatz der thermischen Zersetzung. 1967 konnte auch die "Delta-Paste" entsprechend verarbeitet und zur Herstellung von Trichlorphenol nutzbar gemacht werden. Im Jahre 1973 liefen drei Zersetzer. Zu diesem Zeitpunkt schienen die Probleme hinsichtlich der Rückstände aus der Lindanfabrikation gelöst. Alle Restisomere, die immerhin den Gammaanteil mengenmäßig weit übertrafen (das Verhältnis beträgt günstigstenfalls 85:13) konnten verarbeitet werden. Zu den

Produktionssteigerungen trugen weitere Verfahrensänderungen bei. So wurde 1967 die in den Laboratorien des Hamburger Werkes entwickelte kontinuierliche Chlorierung eingeführt. 1968 begann der „Bromophosbetrieb“. Tatsächlich traten nach den Änderungen in der T-Säure-Herstellung bei dem Personal Hauterkrankungen offenbar weniger häufig auf, insbesondere aber nicht mehr in so schwerer Form wie vorher. Jedoch ereigneten sich mehrere Erkrankungsfälle dieser Art auch noch nach 1957. Betroffen waren hiervon auch neu in den Betrieb eingetretene Personen.

Nach den behördlichen Ermittlungen war der Anfall an TCDD auch zu Anfang der 80er Jahre immer noch beträchtlich. Da betrieblicherseits die Ursache weiterhin in dem T-Säurebereich vermutet wurde, gab das Unternehmen diesen Produktionszweig bereits 1983 endgültig auf. Schwierigkeiten bei der Erfüllung behördlicher Auflagen zur Entsorgung von Tetrachlordibenzodioxin (TCDD) führten dann jedoch zur Schließung des Gesamtbetriebes am 18. Juni 1984.

Anzufügen ist, dass seitens des Betriebes erhebliche Aufwendungen für den persönlichen Arbeitsschutz erbracht wurden, dies - soweit zu erfahren war - verstärkt seit dem Schub von Hautkrankheiten 1953/54. Neben Atemschutz wurde Arbeitsschutzkleidung einschließlich Unterwäsche geliefert und täglich gewechselt. Lediglich Strümpfe mussten selber beschafft werden. Damit war gleichzeitig ein gewisser Schutz auch gegenüber Heimübertragungen der Arbeitsstoffe gewährleistet. Allerdings beschränkten sich die intensiveren Maßnahmen bezüglich des persönlichen Arbeitsschutzes auf die Beschäftigten im Produktionsbereich, und sie wurden offenbar vonseiten der Belegschaft nicht immer mit gleich bleibender Konsequenz durchgeführt. Auch gaben nicht alle Maßnahmen einen entsprechenden Schutz. So waren die an Staubarbeitsplätzen (z.B. „Formulierung“) anfangs verwendeten Schaumgummiabdeckungen von Mund und Nase, wie man heute weiß, nicht geeignet, die besonders schädlichen lungengängigen Partikel abzuhalten. Dennoch ist davon auszugehen, dass seit etwa 1955 die Gefährdung des Personals gegenüber Dioxinen an den wichtigsten Arbeitsstellen durch persönliche Schutzmaßnahmen vermindert wurde. Dies trifft auch für jene Bereiche zu, wo wegen des Auftretens von Säuredämpfen (z.B. "Alphazersetzung") nur hiergegen gerichtete

Schutzmasken (Filtermasken) angeboten wurden. Die hauptsächlich an Staubpartikel gebundenen Dioxine und Furane werden hierdurch weitgehend abgefangen [9].

Eine Betreuungsstelle für ehemalige Mitarbeiter wurde 1987 eingerichtet. Ein erster zusammenfassender Bericht über Art und Häufigkeit der bis zum 31.12.1989 aufgetretenen Todesfälle wurde 1991 in einer internationalen medizinischen Zeitschrift publiziert [10].

### **1.3 Produktionsabläufe, Arbeitsplätze und gesundheitsgefährdende Chemikalien (Firma C.H. Boehringer Sohn, Hamburg)**

Zum besseren Verständnis der weiteren Ausführungen erscheint es sinnvoll, eine Übersicht über die wichtigsten Stationen und Prozesse der Lindan- und 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure (T-Säure) Produktion zu geben, wie sie in dem Hamburger Werk abliefen. Hierzu liegt eine Mitteilung des Hamburger Senats vom 21. August 1984 vor [11]. Unter Auswertung dieser Dokumentation sowie verschiedener, in der Beratungsstelle mit ehemaligen Mitarbeitern des Betriebes geführter Gespräche, erfolgte bereits eine ausführliche Darstellung in einem 1991 für den Hamburger Senat erstellten Bericht [9].

#### **Chemisch-technische Vorgänge**

Unter Einwirkung von UV-Licht reagieren Benzol und Chlorgas zum "technischen HCH" (Hexachlorcyclohexan), einem Gemisch aus verschiedenen Kongeneren dieser Chemikalie, in dem 5 mit den Buchstaben des griechischen Alphabets ( $\alpha$  -  $\epsilon$ ) bezeichnete Vertreter den wesentlichen Inhalt ausmachen. Darunter befindet sich auch  $\beta$  -HCH, welches kanzerogen ist. Dieser Produktionsschritt erfolgte in dem oben genannten Hamburger Betrieb auf der sogenannten „Hexastation“. Durch physikalische Bearbeitung des in Methanol gelösten Gemisches (in der sogenannten „Alpha-Extraktion“) wurde die Abscheidung des als Insektizid hochwirksamen Gammaisomers „Lindan“ vorgenommen. Die (als Insektizide unwirksamen) Restisomere lassen sich in verschiedenen Stufen zum Natriumsalz des 2,4,5-Trichlorphenols und durch weitere Verarbeitung mit Monochloressigsäure zu der als Herbizid wirksamen 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure („T-Säure“) umwandeln. Alle diese chemischen Prozesse sind im Hamburger Werk vollzogen worden.

Auf der sogenannten „Tri-Station“ (1,2,4-Trichlorbenzol) wurden die HCH-Rückstände durch Hitzeeinwirkungen zersetzt und zum 1,2,4-Trichlorbenzol aufgearbeitet. Durch verschiedene physikalische und chemische Bearbeitungen erfolgte auf der sogenannten "Tetrastation" die Abscheidung von höher siedenden Chlorbenzolen, darunter 1,2,4,5-Tetrachlorbenzol, ein Nebenprodukt, welches auch an andere Unternehmen verkauft wurde. Durch Aufkochen in Methylalkohol und Natronlauge in Druckautoklaven entstand schließlich im sogenannten „Chlorphenolbetrieb" das Natriumsalz des 2,4,5-Trichlorphenols, der Ausgangsstoff für die „T-Säure“. Unter Zugabe von Alkohol konnte diese selbst noch weiter zu T-Säureestern umgesetzt werden. Im sogenannten Bromophosbetrieb wurde das angelieferte Trichlorbenzol durch Druckverseifung im Autoklaven zu Dichlorphenolat verarbeitet und durch Bromierung zu Dichlorbromphenol umgewandelt. Dieses diente zur Herstellung zu dem als Insektizid verwendeten Bromophos. Das Dichlorbromphenol wurde zur Weiterverarbeitung an andere Firmen geliefert. [11]

#### **1.4 Formulierte Ziele des Forschungsprojektes**

Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Hamburger Werkes der Firma C.H. Boehringer Sohn wurden zwischen 1952 und 1984 mit dioxinhaltigen Ausgangs-, Zwischen- und Endprodukten (Herbiziden und Pestiziden) belastet. Aus diesem Grund errichtete die Freie und Hansestadt Hamburg 1987 eine Beratungsstelle für Betroffene und begann mit der Sammlung von Daten der ehemaligen Beschäftigten (ca. 150 lfd. Meter Akten mit Patientenunterlagen).

Ziele des jetzigen Projektes waren:

- Die Aktualisierung und Vervollständigung der Daten sowie Überführung der in Papierform befindlichen Daten in eine elektronische Datenbank, die eine wissenschaftliche Auswertung ermöglicht.
- Epidemiologische Analysen zur Abschätzung der gesundheitlichen Folgen am Arbeitsplatz und deren Langzeitwirkungen unter Berücksichtigung des zwischenzeitlich zusätzlich gewonnenen Datenmaterials (Verlängerung des follow-ups sowie Vervollständigung der Daten u. a. durch Einholen von Arztbefunden und Todesbescheinigungen)

- Geschlechts- und krankheitsspezifische (Lungen- und Brustkrebs) epidemiologischen Analysen.



## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienkollektiv und Datenquellen

#### *Studienkohorte - Exponierte*

Für diese Studie wurden alle ehemaligen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Fa. C.H. Boehringer Sohn eingeschlossen, die zwischen 1952 und 1984 (Schließung des Werkes) über mindestens 3 Monate als Vollzeitkräfte im Hamburger Werk beschäftigt waren.

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom Datum des Eintritts in dem Werk bis zum Stichtag 31.12.2007 (*end of follow-up*). Die in der Beratungsstelle für ehemalige Beschäftigte der Firma C.H. Boehringer Sohn vorliegenden Anschriften wurden für das follow-up mit dem Stichtag 31.12.2007 aktualisiert. Dabei wurde von jeder beim letzten follow-up 1994 noch lebenden Person der Vitalstatus, und ggf. die Todesursache, bis zum 31.12.2007 ermittelt. Für diesen Zweck wurden die Betroffene bzw. Familienangehörigen und Arbeitskollegen telefonisch kontaktiert. Darüber hinaus wurden Auskünfte von den relevanten Standesämtern, Kliniken sowie Statistikämtern schriftlich eingeholt. Alle Auskunftersuchen wurden von einem in der Beratungsstelle tätigen Arzt (Pathologe) durchgeführt. Des Weiteren erfolgte ein Abgleich mit dem Krebsregister Hamburg.

Die gewonnenen Informationen wurden pseudonymisiert und in einer digitalen Mortalitätsdatenbank angelegt. Die Pseudonymisierung erfolgte durch Vergabe von Identifikationsnummern (ID), welche den jeweiligen Namen des Studienangehörigen ersetzte. Die Schlüsselliste, mit der die Studienteilnehmer identifiziert werden können, wird unter Verschluss beim Studienleiter aufbewahrt.

Für jeden Beschäftigten wurden unter anderem folgende Daten ermittelt: Geschlecht, Geburtsdatum, Eintrittsdatum im Werk, Datum des Ausscheidens aus dem Werk, Vitalstatus und gegebenenfalls die Todesursache.

### *Ermittlung der Todesursachen*

Aus den eingeholten Todesbescheinigungen wurde durch den Arzt (Pathologe) der Beratungsstelle die Todesursache festgestellt. Waren Krankenakten vorhanden, so wurden diese unterstützend zur Ursachenfindung verwendet. Im Falle des nicht Vorhandenseins einer Todesbescheinigung wurden ärztlichen Unterlagen (Krankengeschichte, Obduktionsberichte) oder andere Informationen (Lebensversicherungen, Auskünfte von Angehörigen) zur Ermittlung der Todesursache herangezogen.

Die Verschlüsselung der Todesursachen von ehemaligen Mitarbeitern der Firma C.H. Boehringer Sohn erfolgte mit ICD 9-Code (Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen 9. Revision).

Die Validierung der Daten von vorliegenden Totenscheinen wurde im Zeitraum von 1952 bis 2007 vorgenommen.

Anhand der vorhandenen Totenscheine wurden die Todesursachen von zwei vom Arzt unabhängigen professionellen Kodiererinnen aus dem Hamburger Statistikamt Nord festgestellt. Der Grad an Übereinstimmung zwischen professionellen Kodiererinnen und Studienarzt wurde mittels Kappa-Koeffizient evaluiert.

Der Gesamtanteil der beobachteten Übereinstimmungen wird durch Aufsummieren der Produkte der durch den Studienarzt (Pathologen) und amtlichen Kodierer übereinstimmenden Todesursachen ermittelt. Dieser wird durch die Gesamtanzahl der beurteilten Todesbescheinigungen geteilt. Als Ergebnis erhält man die Maßzahl für die Übereinstimmung ( $p_0$ ). Unter der Annahme der Unabhängigkeit (Studienarzt, Kodierer) und bei gegebenen Randhäufigkeiten berechnet sich die geschätzte Wahrscheinlichkeit einer zufälligen Übereinstimmung ( $p_e$ ). Mit folgender Formel wird demnach der Kappa-Koeffizient ( $k$ ) definiert.

$$k = \frac{p_0 - p_e}{1 - p_e}$$

Der Kappa-Koeffizient drückt den Grad an Übereinstimmung zwischen den unabhängigen Personen bei der Ermittlung der Todesursache aus. Kappa-Koeffizienten von 0,61-0,80 können als starke Übereinstimmung interpretiert werden [12].

### *Vergleichskollektiv – nicht Exponierte*

Als Vergleichskollektiv wurde die Hamburger Bevölkerung herangezogen, deren Todesursachen für den Zeitraum ab 01.01.1955 verfügbar sind (Statistikamt Hamburg Nord). Damit diese Daten für die Berechnungen der SMR verwendet werden konnten, mussten die verschlüsselten Todesursachen in die ICD 9 Diagnosen überführt werden. Die Hamburger Daten lagen in ICD7 bis ICD10 und einer deutschen Klassifikation [5], welche das Statistikamt Hamburg anfänglich bis 1967 verwendete, vor. Die Überleitungen wurden anlehnend anhand einer Veröffentlichung von Vrijheid et al. (2007) zwischen den einzelnen ICD-Klassifikationen vollzogen und somit Ursachenkomplexe vorgenommen [13].

Das Vergleichskollektiv (Hamburger Bevölkerung) und deren Todesursachen sind für den Zeitraum ab 01.01.1955 verfügbar. Für die ersten drei Produktionsjahre von 1952 bis 1954 gab es keine Vergleichszahlen der Hamburger Bevölkerung. Das Vergleichskollektiv beinhaltet die lokalen Umwelt- und Lebensbedingungen der in der Firma C.H. Boehringer Sohn arbeitenden Personen.

## **2.2 Statistische Analyse**

Es wurden Standardisierte Mortalitäts-Raten (SMR) für den Zeitraum von 1955 bis 2007 in Anlehnung an die Methode von Breslow & Day (1987) berechnet [14].

Für die vorliegenden Analysen wurden die altersspezifischen Mortalitätsraten vom Statistikamt Nord für folgende Kalenderperioden zugrunde gelegt: 1955-1959, 1960-1964, 1965-1969, 1970-1974, 1975-1979, 1980-1984, 1985-1989, 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004 und 2005-2007.

Da für den Zeitraum 1952-1955 keine Vergleichsdaten der Hamburgerbevölkerung vorlagen, wurden die Boehringer Beschäftigten, welche in diesem Zeitraum mit der Arbeit begonnen hatten, unter Berücksichtigung der fortschreitenden Lebensalter, in den entsprechenden Altersgruppen zugeordnet. So ist z. B. ein Arbeiter, der 1952

neun Monate gearbeitet und 18 Jahre alt war, in die Gruppe „Arbeitsdauer unter ein Jahr“ und mit einem Alter von 21 Jahren 1955 eingeordnet worden. Es wurde festgestellt, dass Arbeiter die vor 1952 in die Fabrik eingetreten sind, so behandelt werden als ob sie neu mit der Arbeit begonnen hätten. Der Betrieb stellte verschiedene Herbizide und Insektizide, darunter auch 2,3,4-Trichlorphenolessigsäure her. Insbesondere bei der Produktion von 2,3,4-Trichlorphenolessigsäure, die im Jahre 1952 aufgenommen wurde, aber auch in anderen Produktionslinien kam es in verschiedenen Stufen zu erheblichen Kontaminationen mit TCDD sowie höher chlorierten Dioxinen und Fluranen. Dies ist die Begründung, warum der Produktionsbeginn auf das Jahr 1952 gelegt wurde [15]. Die Vergleichsgruppe (Hamburger Bevölkerung) wurde zur Bestimmung der SMR für die Gesamtsterblichkeit, für die Neubildungen ICD (9) 140 bis einschließlich ICD 239, den Komplex Tumoren des Kehlkopfes, Lunge und Pleura und den Komplex kardiovaskuläre Todesursachen sowie für Prostatakrebs als auch Brustkrebs als Todesursache verwendet.

### **Indirekte Altersstandardisierung**

Die indirekte Alterstandardisierung wird angewandt, um stabilere Schätzungen zu bekommen und um den Einfluss von Zufallsschwankungen bei geringen Todesfallzahlen zu minimieren [16].

Das SMR wird dabei aus der Anzahl der beobachteten Todesfälle (O) dividiert durch die zu erwartenden Todesfälle (E) ermittelt. Die Summe der beobachteten Todesfälle in der Studienkohorte (Boehringer Beschäftigte) werden mit der Summe der zu erwarteten Todesfälle in Beziehung gesetzt.

$$SMR = \frac{\text{Anzahl beobachteter Todesfälle}}{\text{Anzahl erwarteter Todesfälle}} = \frac{O}{E}$$

Eine Signifikanzprüfung erfolgt mittels Bildung von Konfidenzintervallen nach der Methode von Byar

Im Detail erfolgen die Berechnungen folgendermaßen:

Die Altersverteilung des Studienkollektivs (Boehringer) werden mit den altersspezifischen Raten des Vergleichskollektivs (Bevölkerung von Hamburg) gewichtet. Somit resultieren aus diesem Schritt die Anzahl der Sterbefälle, die man im Studienkollektiv (Boehringer) erwarten würde, wenn das Sterbe geschehen gleich dem in der Hamburger Bevölkerung wäre. Dabei ist alles in 5-Jahres Abschnitte stratifiziert (Betrachtung über die Jahre und das Alter), lediglich der Zeitabschnitt ab 2005 bis 2007 umfasst nur 3 Jahre. Personenjahre wurden für jede Person ab Arbeitsbeginn bis zum Ausscheiden (Tod oder 31.12.2007) bestimmt.

$$\text{Erwartete Sterbefälle (E)} = \sum (PY_i * MR_i)$$

PY<sub>i</sub>: Anzahl der Personenjahre in der Altersgruppe i des Studienkollektivs (Boehringer)

(meist aufgeteilt in 5-Jahres-Altersklassen)

MR<sub>i</sub>: Mortalitätsrate in der Altersgruppe der Hamburger Bevölkerung

Es wurden geschlechtsspezifische SMR für Gesamtmortalität (alle Todesursachen zusammen) (ICD-9 1-999), für bösartige Neubildungen (ICD-9 140-208), den Komplex Tumoren des Kehlkopfes, Lunge und Pleura (ICD-9 161-163) und den Komplex kardiovaskuläre Todesursachen (ICD-9 390-459) sowie für Prostatakrebs (ICD-9 185) als auch Brustkrebs (ICD-9 174) berechnet. Darüber hinaus wurden alterstratifizierte SMR (Todesalter 15-64 und Todesalter >65) berechnet und SMR stratifiziert nach Beschäftigungszeitraum (Zeitraum 1955-1979 und 1980-2007).

In weiteren Auswertungen erfolgte die Berechnung der SMR zusätzlich unter Einbeziehung der Expositionsdauer sowie der „Latenzzeit“ (Zeit zwischen Expositionsanfang und Tod).

Die Berechnungen erfolgten mit dem Tabellenkalkulationsprogramm MS Office 2007 Excel.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskription des Datenmaterials (Studienkollektiv)

Die Daten der ehemaligen Mitarbeiter der Firma C.H. Boehringer Sohn sind pseudonymisiert und digital aufbereitet worden (siehe auch Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Übersicht ermittelter Ergebnisse der follow-ups bis 1992, bis 1994 und bis 2007

	Studienkohorte follow-up 1952-1992		Studienkohorte follow-up 1952-1994		Studienkohorte follow-up 1952-2007	
	n	%	n	%	n	%
Kohorte gesamt	1586		1589		1589	
<b>Männer</b>						
Gesamt	1189	100	1191	100	1191	100
Vitalstatus unbekannt	12	1	21	1,8	46	3,9
Vitalstatus bekannt	1177	99,0	1170	98,2	1145	96,1
lebend	763	64,2	708	59,4	450	37,8
verstorben	414	34,8	462	38,8	695	58,4
Krebs (140-208)	124	10,4	143	12,0	226	19,0
CVD (390-459)	157	13,2	173	14,5	251	21,1
Verletzungen	56	4,7	58	4,9	63	5,3
Sonstige Ursachen	77	6,5	88	7,4	142	11,9
Todesursache unbekannt					13	1,1
<b>Frauen</b>						
Gesamt	397	100	398	100	398	100
Vitalstatus unbekannt	6	1,5	4	1,0	9	2,3
Vitalstatus bekannt	391	98,5	394	99,0	389	97,7
lebend	321	80,9	309	77,6	209	52,5
verstorben	70	17,6	85	21,4	180	45,2
Krebs (140-208)	25	6,3	32	8,0	65	16,3
Alle CVD (390-459)	23	5,8	27	6,8	58	14,6
Verletzungen	4	1,0	6	1,5	8	2,0
Sonstige Ursachen	18	4,5	20	5,0	47	11,8
Todesursache unbekannt					2	0,5

### 3.1.1 Lost-to-follow-up und von der Berechnung ausgeschlossener Personen

Der Vitalstatus am Stichtag 31.12.2007 konnte für 55 Personen (46 Männer und 9 Frauen) nicht ermittelt. Von diesen 55 Personen hatten 23 (42% der Arbeiter ohne bekannten Vitalstatus) bis maximal ein Jahr und 32 (58% der Arbeiter ohne bekannten Vitalstatus) mehr als ein Jahr bei Boehringer gearbeitet. Aus dem Vergleich der Arbeiter ohne bekannten Vitalstatus mit denen in der Kohorte verbliebenen Personen ergab sich eine durchschnittliche Arbeitszeit von 3,87 Jahren gegenüber 6,89 Jahren. Somit unterscheiden sich die 55 Personen *lost-to-follow-up* gegenüber dem Rest der Studienkohorte nur darin, dass sie prozentual kürzer beschäftigt und weniger Langzeitbeschäftigte hatten.

Von den 55 Personen ohne bekannten Vitalstatus arbeiteten 16 der 46 Männer in mehreren Bereichen oder teilweise mehrfach im gleichen Bereich zu verschiedenen Zeitpunkten. Wie in Tabelle 3 zu sehen, wurden alle Männer mit dem Arbeitsanfang 1952 bis 2007 einbezogen und die entsprechenden Arbeitsbereiche ermittelt. Die Beschreibung der einzelnen Tätigkeitsbereiche erfolgte im Kap.1.3.

Von den 9 Frauen ohne bekannten Vitalstatus waren drei in der Formulierung beschäftigt, eine Frau hatte eine viermalige Unterbrechung der Arbeitszeit. Zwei weitere arbeiteten in der Küche, eine im analytischen Labor, eine in der Trichlorphenol-Herstellung nach 1957, eine weitere Frau arbeitete in der Trichlorphenol-Herstellung vor 1957 und eine verrichtete unbestimmte Tätigkeiten.

**Tabelle 3:** Vergleich der lost-to-follow-up-Fälle (Vitalstatus unbekannt) mit den männlichen Beschäftigten mit bekannten Vitalstatus (teilweise Mehrfachnennung auf Grund von innerbetrieblichen Arbeitsplatzwechseln im Zeitraum 1952-1984)

Arbeitsbereiche in der Firma Boehringer	Anzahl der registrierten Arbeitsanfänge im Zeitraum 1952 bis 2007 für Männer			
	Männer mit bekannten Vitalstatus	Prozent	Männer ohne bekannten Vitalstatus	Prozent
T-Säure	188	6,7	10	14,3
Alpha-Zersetzung	33	1,2	2	2,9
Trichlorphenol $\geq$ 1957	129	4,6	2	2,9
Trichlorbenzol	134	4,8	6	8,6
Bromophos	47	1,7	7	10
HCH-Synthese und -Extraktion	131	4,7	6	8,6
Rein-Gamma (Lindan)	478	17,1	1	1,4
Formulierung	405	14,5	3	4,3
Schlosser	95	3,4	4	5,7
Handwerker	62	2,2	13	18,6
Hofarbeiter	367	13,1	10	14,3
Lager und Transport	186	6,7		
analytisches Labor	30	1,1		
Kontaktgruppe	42	1,5	2	2,9
Opiatbereich	229	8,2	1	1,4
Diverses	15	0,5		
Küchenpersonal	2	0,1	1	1,4
Büro und Verwaltung	35	1,3		
Trichlorphenol $<$ 1957	109	3,9	1	1,4
Werkschutz	32	1,1		
Wäscherei	45	1,6	1	1,4
Putzkolonne und Nähstuben	2	0,1		
<b>Gesamt</b>	<b>2796</b>	<b>100</b>	<b>70</b>	<b>100</b>

Den 6 männlichen Arbeitnehmern, welche zwischen 1952 und 1954 verstarben, sind in die Berechnungen nicht einbezogen, da ein Vergleich mit der Hamburger Bevölkerung nicht möglich war (erste Daten der Hamburger Bevölkerung ab 1.1.1955 verfügbar). Die Todesursache dieser ausgeschlossenen Fälle war bekannt für 2 (Kohlenmonoxidvergiftung).



Wegen unbekannter Todesursache konnten weitere 15 Personen beiderlei Geschlechter (13 Männer, 2 Frauen) nicht in den Berechnungen der krankheitsspezifischen SMR berücksichtigt werden. Jedoch wurden diese Personen in die Berechnung der Gesamtmortalität mit einbezogen.

Die Summe aller Datenausfälle von 1952-2007 ergibt  $n=76$  (55 ohne bekannten Vitalstatus plus 15 mit bekannten Vitalstatus, aber unbekannter Todesursache plus 6 wegen nicht vorhandener Vergleichsdaten). So konnten 95,2% der Studienkohorte in den Berechnungen der krankheitsspezifischen SMR berücksichtigt werden. Hingegen konnten für die Gesamtmortalitätsberechnung 96,2% der Kohorte einbezogen werden.

### **3.1.2 Validitätsprüfung, Vergleich Todesbescheinigungen und Todesursache**

Der Grad an Übereinstimmung zwischen denen aus den Todesbescheinigungen vom amtlichen Kodierer ermittelten Todesursachen und denen vom Studienarzt (Pathologe) anhand klinischer Unterlagen ermittelten Todesursachen wurde in einer zufälligen ausgewählten Sample von 301 Todesbescheinigungen evaluiert. (Tabelle 4).

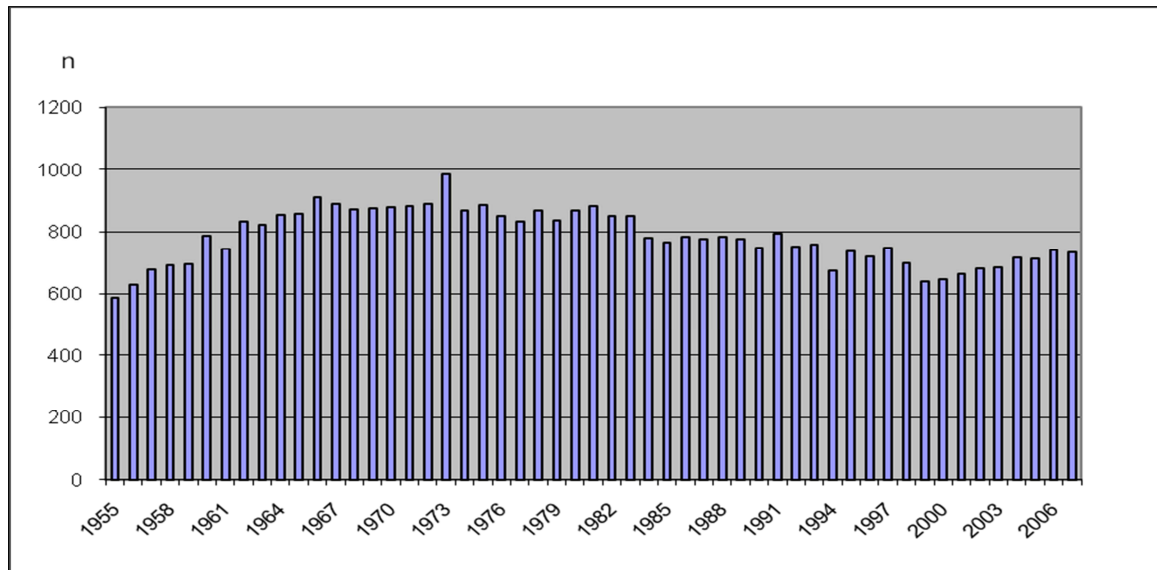
Dabei wurde in 20 von 143 Fällen eine Todesursache des Kreislaufsystems durch den Studienarzt (Pathologen) festgestellt, die von der Angabe der amtlichen Kodierer abwich. Weiterhin wurden 12 von 75 Personen, welche die Todesursache Neubildung von Seiten des Pathologen zugewiesen bekamen, von den Kodierern der Todesursache einer Erkrankung des Kreislaufsystems oder einer sonstigen Erkrankung als Todesursache zugeordnet. Die dabei aufgetretenen Abweichungen sind durch detailliertere Kenntnisse des Pathologen über die Krankengeschichte der einzelnen Personen erklärbar. Die Berechnung des Kappa-Koeffizienten ergab einen Wert von  $\text{Kappa} = 0,74$ . Der Wert  $\text{Kappa} = 0,74$  steht für eine starke Übereinstimmung, d.h. deutlich über eine durch den Zufall bedingte Übereinstimmung.

**Tabelle 4:** Ergebnis des Vergleichs der Todesursachen ermittelt durch einen Pathologen und den amtlichen Kodierer der Todesbescheinigung

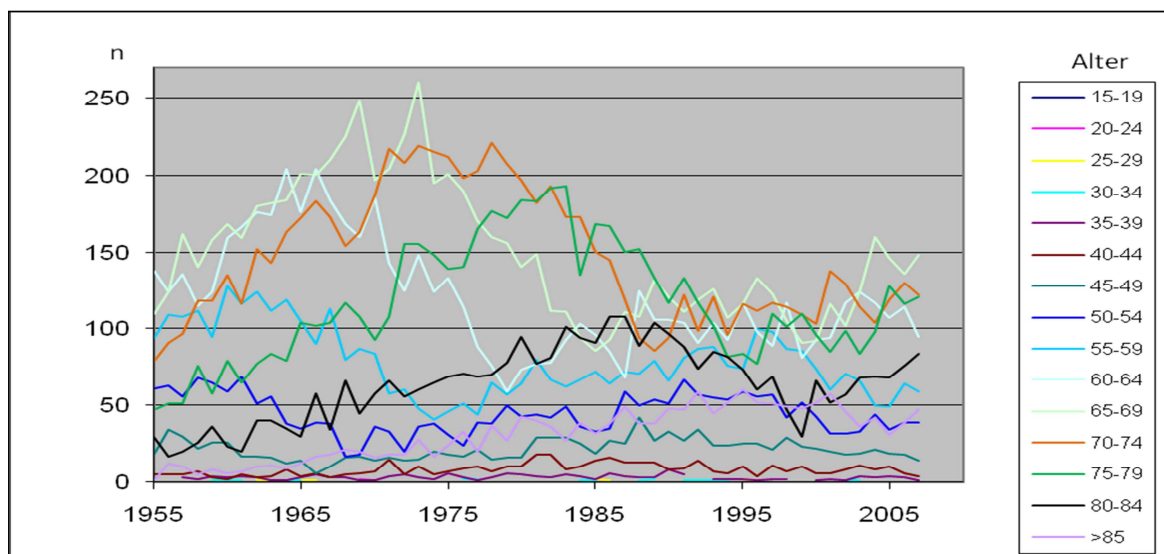
		Studienarzt (Pathologe)			
		sonstige	Neubildungen	Kreislaufsystem	Gesamt
Kodierer	sonstige	65	4	20	<b>89</b>
	Neubildungen gesamt	1	63	0	<b>64</b>
	Kreislaufsystem	17	8	123	<b>148</b>
	Gesamt	<b>83</b>	<b>75</b>	<b>143</b>	<b>301</b>

### 3.2 Vergleichskohorte Hamburger Bevölkerung

Mit der zur Verfügung stehende Vergleichskohorte (Einwohner Hamburgs von 1955-2007) werden Todesursachen Krebs des Kehlkopfes, der Lunge und der Pleura zu einem Komplex „Krebserkrankungen der Atemwege“ für die Männer zusammengefasst und deskriptiv beschrieben (s. a. Abbildung 1). Diese Zusammenfassung war dadurch bedingt, dass in den früheren Diagnoseschlüssel (ICD) nicht zwischen o.g. anatomische Lokalisation der Tumoren unterschieden wurde. Wie in Abbildung 2 ersichtlich wurden 5-jährige Altersabschnitte gebildet. Die männliche Bevölkerung in Hamburg über alle Altersgruppen schwankt zwischen den Jahren 1955 bis zum Jahr 2007 von 641.925 bis 750.117 männlichen Einwohnern.



**Abbildung 1:** Todesfallzahlen der Männer in Bezug auf die Todesursache Neubildung „Kehlkopf, Lunge und Pleura“ (alle Altersgruppen ab 15 Jahre in Hamburg zwischen 1955-2007) (Quelle: eigene Darstellung mit Daten des Hamburger Statistikamtes Nord)



**Abbildung 2:** Altersabhängige Todesfallzahlen der Männer in Bezug auf die Todesursache Neubildungen „Kehlkopf, Lunge und Pleura“ (alle Altersgruppen ab 15 Jahre in Hamburg zwischen 1955-2007) (Quelle: eigene Darstellung mit Daten des Hamburger Statistikamtes Nord)

### 3.3 Mortalität

#### 3.3.1 Gesamtmortalität und krankheitspezifische Mortalität (bösartige Neubildungen, Krebserkrankungen der Atemwege, kardiovaskuläre Erkrankungen)

Die Ergebnisse in Abhängigkeit vom Geschlecht und der Todesursache werden in den Tabellen 5 und 6 dargestellt. Bei den Männern wird eine statistisch signifikante Erhöhung der Gesamtmortalität festgestellt (SMR 1,14 95% CI 1,06-1,23). Diese beruht auf einer statistisch signifikanten Erhöhung der Mortalität aufgrund von Krebserkrankungen und aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5:** SMR der Männer des Studienkollektives (Fettschrift: statistisch signifikante Ergebnisse)

Todesursache bei Männern	SMR	95% CI	beobachtete/erwartete Fälle
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	<b>1,16</b>	<b>1,02-1,31</b>	251/217,13
Bösartige Neubildungen	<b>1,38</b>	<b>1,21-1,58</b>	226/163,18
Krebs des Kehlkopfes, Lunge, Pleura	<b>1,64</b>	<b>1,32-2,03</b>	88/53,53
Krebs der Prostata	1,37	0,82-2,14	19/13,9
Gesamtmortalität	<b>1,14</b>	<b>1,06-1,23</b>	689/603,42

**Tabelle 6:** SMR der Frauen des Studienkollektives (Fettschrift: statistisch signifikante Ergebnisse)

Todesursachen bei Frauen	SMR	95% CI	beobachtete/erwartete Fälle
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	<b>0,74</b>	<b>0,56-0,96</b>	58/78,33
Bösartige Neubildungen	1,17	0,90-1,49	65/55,70
Krebs des Kehlkopfes, Lunge, Pleura	1,04	0,42-2,15	7/6,70
Brustkrebs	<b>1,86</b>	<b>1,12-2,91</b>	19/10,20
Gesamtmortalität	0,90	0,78-1,05	180/198,90

Bei den Frauen wurde eine niedrigere Gesamtmortalität festgestellt, allerdings statistisch nicht signifikant (SMR 0,90 95%-CI 0,78-1,05). Diese beruht auf einer statistisch signifikant niedrigeren kardiovaskulären Mortalität der Boehringer Mitarbeiterinnen. Die brustkrebsspezifische Mortalität ist allerdings gegenüber den Frauen der Hamburger Bevölkerung statistisch signifikant erhöht (Tab. 6) (siehe auch unten Abschnitt 3.3.2).

Des Weiteren wurden Berechnungen der SMR stratifiziert nach Todesalter und nach Zeitraum des Todeszeitpunktes durchgeführt. Für Männer wurden jeweils zwei Strati gebildet (Alter 15-64 /  $\geq 65$ ; Zeitraum 1955-1979 / 1980-2007). Für Frauen wurde nur nach Alter stratifiziert (außer Gesamtmortalität). Die Anzahl der Strati wurde so gewählt, dass in jedem Stratus eine ausreichende Anzahl an Fällen gewährleistet wird, um stabile Ergebnisse zu ermöglichen. Da die Todesfallzahlen der Frauen eine insgesamt sehr geringe Fallzahl umfasst und die überwiegende Mehrheit der Todesfälle sich im Zeitraum 1961-2007 ereignete, konnte keine Stratifizierung nach dem Zeitraum des Todeszeitpunktes vorgenommen werden. Lediglich 27 Todesfälle der Frauen von insgesamt 178 der bekannten Todesfälle ereigneten sich im Zeitraum 1961-1979.

Unter der Subgruppenbildung Todesalter (Männer und Frauen) zwischen 15 und 65 Jahren und  $\geq 65$  Jahre wurden Auswertungen für die Gesamtmortalität, Herz-Kreislauf, bösartige Neubildungen, und Krebserkrankungen der Atemwege (Larynx, Lunge, Pleura), Prostatakrebs und Brustkrebs sowie eine Unterteilung in zwei Zeitabschnitte (1955-1979; 1980-2007) bzw. den Zeitraum von 1955-2007 Berechnungen von SMR vorgenommen. Die nach Alter und Zeitraum des Todeszeitpunktes stratifizierten SMR sind in der Tabellen 7 (männliche Beschäftigte) und 8 (weibliche Beschäftigte) ersichtlich.

**Tabelle 7:** SMR bei Männern stratifiziert nach Todesalter und Zeitraum des Todeszeitpunktes (Fettschrift: statistisch signifikante Ergebnisse)

Todesursachen Männer	Zeitraum des Todes	Todesalter 15-64 Jahre			Todesalter ≥65		
		SMR	95%CI	beobachtete/ erwartete Fälle	SMR	95%CI	beobachtete/ erwartete Fälle
Herz-Kreislauf- Erkrankungen	1955-1979	0,92	0,62-1,32	30/32,47	0,92	0,61-1,32	29/31,60
	1980-2007	<b>1,73</b>	<b>1,31-2,24</b>	56/32,40	1,13	0,95-1,34	136/120,39
Maligne Neubildungen	1955-1979	1,19	0,79-1,70	29/24,44	1,18	0,73-1,81	21/17,75
	1980-2007	<b>1,59</b>	<b>1,22-2,04</b>	62/38,89	<b>1,39</b>	<b>1,15-1,67</b>	114/82,10
Krebs des Kehlkopfes, Lunge, Pleura	1955-1979	1,21	0,58-2,22	10/8,30	1,57	0,75-2,88	10/6,38
	1980-2007	<b>1,73</b>	<b>1,12-2,56</b>	25/14,43	<b>1,76</b>	<b>1,27-2,37</b>	43/24,42
Gesamt mortalität	1955-1979	1,08	0,90-1,30	116/107,02	0,96	0,74-1,21	68/71,14
	1980-2007	<b>1,31</b>	<b>1,12-1,52</b>	168/127,88	<b>1,13</b>	<b>1,02-1,26</b>	337/297,37

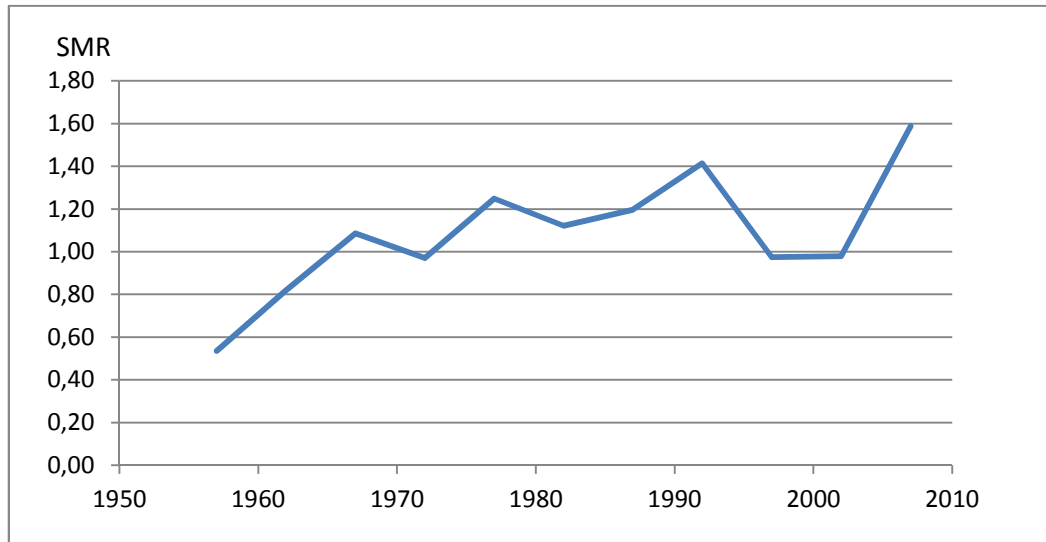
**Tabelle 8:** SMR bei Frauen stratifiziert nach Todesalter (Fettschrift: statistisch signifikante Ergebnisse)

Todesursachen Frauen	Zeitraum des Todes	Todesalter 15-64 Jahre			Todesalter ≥65		
		SMR	95% CI	beobachtete/ erwartete Fälle	SMR	95% CI	beobachtete/ erwartete Fälle
Herz-Kreislauf- Erkrankungen	1955-2007	0,52	0,17-1,22	5/9,57	0,77	0,58-1,01	53/68,76
Maligne Neubildungen	1955-2007	1,21	0,77-1,80	24/19,86	1,14	0,82-1,55	41/35,83
Krebs des Kehlkopfes, Lunge, Pleura	1955-2007	0,45	0,01-2,48	1/2,24	1,30	0,47-2,82	6/4,63
Gesamt mortalität	1955-2007	1,00	0,73-1,32	48/48,16	0,88	0,74-1,04	132/149,98
	1955-1979	0,79	0,47-1,24	18/22,88	0,87	0,40-1,64	9/10,39
	1980-2007	1,19	0,80-1,69	30/25,28	0,88	0,73-1,05	123/139,59

Die kardiovaskuläre Mortalität bei Frauen war niedriger in der Boehringer Kohorte als in der weiblichen Hamburger Bevölkerung.

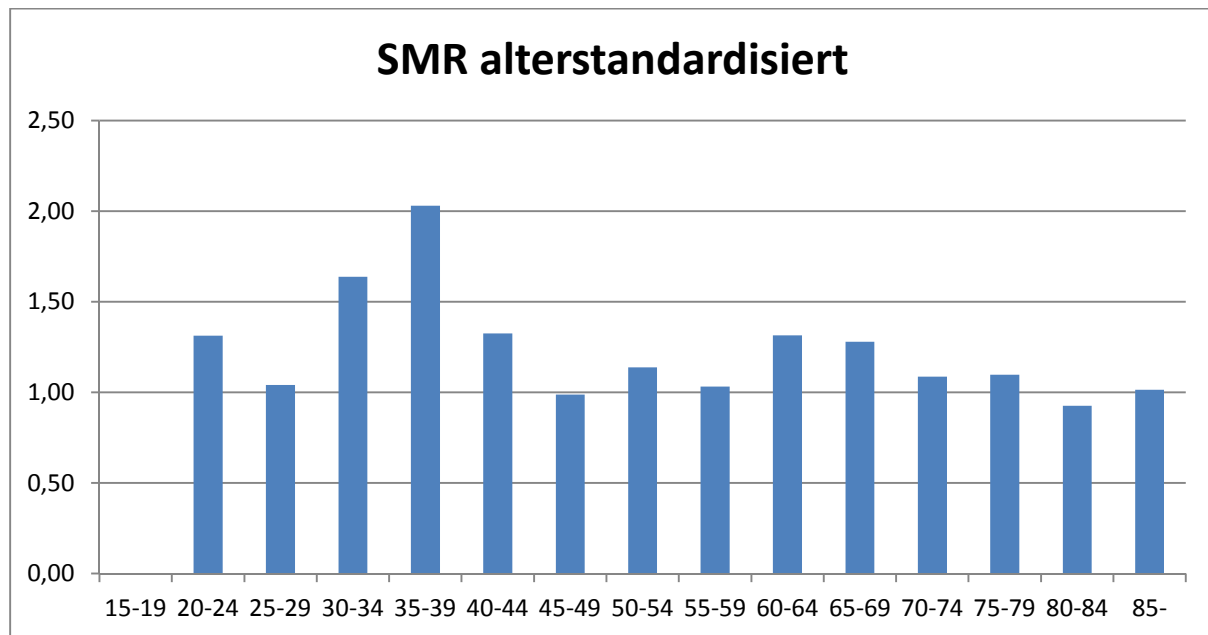
Männer weisen signifikant erhöhte SMR für die betrachteten Todesursachen (Herz-Kreislauf-Todesursachen, bösartige Neubildungen, Gesamt mortalität) gegenüber der Hamburger Bevölkerung im Zeitraum 1980 bis 2007, für das Todesalter 15-64 auf.

Im Folgenden wird die Gesamtmortalität im zeitlichen Verlauf bei den Männern in Abbildung 3 dargestellt. Das SMR der Gesamtmortalität der Männer steigt bis zum Jahr 2007 auf ca. 1,6 an.



**Abbildung 3:** Entwicklung der Gesamtmortalität der Männer zwischen 1955 und 2007 (Tote = 689)

Wie Abbildung 4 zeigt, liegt der Gipfel der errechneten SMR in der Todesaltersgruppe der 35-39jährigen Männer (Gesamtmortalität der Studienkohorte) bei einer SMR von ca. 2. Der Besatz der Altersgruppen bezieht sich auf alle in die Auswertung einbezogenen Arbeiter.



**Abbildung 4:** Entwicklung der Gesamtmortalität der Männer in Abhängigkeit vom Lebensalter (Tote = 689)

**Die Untersuchung der Expositionsdauer** ergab für die Unterteilung  $\leq 1$  Jahr, 1-10 Jahre und  $\geq 10$  Jahren signifikant erhöhte SMR, vorwiegend für Personen jüngeren Sterbealters. Für die Männer war eine differenziertere Aufteilung möglich, dabei ist eine höhere Ausprägung der SMR für den Zeitraum 1980-2007 gegenüber der Zeitspanne 1955-1979 zu erkennen.

Die Betrachtung der Exposition bezieht sich auf ein Mischkollektiv, d.h. alle Arbeiter aus allen Bereichen des Betriebes sind einbezogen.

Tabelle 9 zeigt SMR für die Neubildungen der Männer unter Berücksichtigung des Todesalters (15-65 und  $\geq 65$  Jahre) und der Expositionsdauer. Dabei ist die krebsspezifische SMR bei einer Exposition von unter einem Jahr und einer Exposition bis zu 10 Jahren mit einem Todesalter zwischen 15-65 Jahre statistisch signifikant erhöht. Bei einer Exposition  $\geq 10$  Jahren war die SMR statistisch signifikant erhöht für die Gruppe mit einem Todesalter  $\geq 65$  Jahre.



**Tabelle 9:** Bösartige Neubildungen (ICD-9 140-208) Männer unter Berücksichtigung der Expositionsdauer

Mortalität durch bösartige Neubildungen Männer (nach Expositionsdauer)										
		Todesalter alle Altersgruppen >15 Jahre			Todesalter 15-64 Jahre			Todesalter ≥ 65 Jahre		
Dauer der Exposition	Zeitraum des Todes	SMR	95% CI	beob./ erwart. Fälle	SMR	95% CI	beob./ erwart. Fälle	SMR	95% CI	beob./ erwart. Fälle
Exposition ≤ 1Jahr	1955-2007	<b>1,46</b>	<b>1,08-1,92</b>	50/34,28	<b>1,73</b>	<b>1,14-2,52</b>	27/15,57	1,23	0,78-1,84	23/18,71
>1Jahr bis 10Jahre Exposition	1955-2007	<b>1,34</b>	<b>1,09-1,64</b>	94/69,97	<b>1,40</b>	<b>1,20-1,90</b>	43/30,27	<b>1,42</b>	<b>1,03-1,91</b>	51/30,27
Exposition ≥ 10Jahre	1955-2007	<b>1,31</b>	<b>1,04-1,63</b>	82/62,50	1,00	0,62-1,52	21/21,06	<b>1,47</b>	<b>1,13-1,89</b>	61/41,44

Zusätzlich zur Betrachtung in der Tabelle 9 werden in der Tabelle 10 die SMR nach Zeitabschnitte stratifiziert dargestellt. Es ist ersichtlich, dass vornehmlich der Zeitraum 1980 bis 2007 und der Todesaltersbereich von 15 bis 65 Jahre signifikante Erhöhungen der SMR aufweisen. Im Vergleich der Zeiträume können gering erhöhte SMR in dem Zeitabschnitt 1980-2007 festgestellt werden. Dies gilt nicht bei einer Exposition ≥ 10 Jahren, weil dann die SMR für den Zeitabschnitt 1980-2007 mit einem Todesalter ≥ 65 Jahre signifikant erhöht ist.

**Tabelle 10:** Bösartige Neubildungen (ICD-9 140-208) Männer, Expositionsdauer und zwei Zeiträume

Mortalität durch bösartige Neubildungen Männer (nach Expositionsdauer)							
		Todesalter 15-64 Jahre			Todesalter ≥65		
Dauer der Exposition	Zeitraum des Todes	SMR	95% CI	beob./ erwart. Fälle	SMR	95% CI	beob./ erwart. Fälle
Exposition ≤1Jahr	1955-1979	1,39	0,56-2,86	7/5,04	0,56	0,01-3,09	1/1,8
	1980-2007	<b>1,90</b>	<b>1,16-2,94</b>	20/10,52	1,30	0,82-1,97	22/16,91
>1Jahr bis 10Jahre Exposition	1955-1979	1,12	0,63-1,94	14/12,11	1,04	0,48-1,99	9/8,59
	1980-2007	<b>1,60</b>	<b>1,07-2,29</b>	29/18,16	1,32	0,95-1,78	42/31,9
Exposition ≥10Jahre	1955-1979	0,75	0,32-1,47	8/10,72	1,50	0,75-2,68	11/7,35
	1980-2007	1,26	0,67-2,15	13/10,35	<b>1,47</b>	<b>1,09-1,94</b>	50/34,09

Tabelle 11 zeigt SMR für die Neubildungen der Frauen unter Berücksichtigung der Expositionsdauer und des Todesalters (15-65 und  $\geq 65$  Jahre).

**Tabelle 11:** Bösartige Neubildungen (ICD-9 140-208) Frauen unter Berücksichtigung der Expositionsdauer

Mortalität durch bösartige Neubildungen Frauen (nach Expositionsdauer)										
Dauer der Exposition	Zeitraum des Todes	Todesalter aller Altersgruppen >15 Jahre			Todesalter 15-64Jahre			Todesalter $\geq 65$ Jahre		
		SMR	95%CI	beob./ erwart. Fälle	SMR	95%CI	beob./ erwart. Fälle	SMR	95%CI	beob./ erwart. Fälle
Exposition $\leq 1$ Jahr	1955-2007	1,55	0,97-2,35	22/14,19	1,56	0,71-2,96	9/5,78	1,55	0,82-2,64	13/8,41
>1Jahr bis 10Jahre Exposition	1955-2007	0,95	0,62-1,39	26/27,45	1,11	0,55-1,98	11/9,92	0,86	0,48-1,41	15/17,54
Exposition $\geq 10$ Jahre	1955-2007	1,20	0,70-1,92	17/14,2	0,92	0,25-2,36	4/4,33	1,32	0,70-2,25	13/9,87

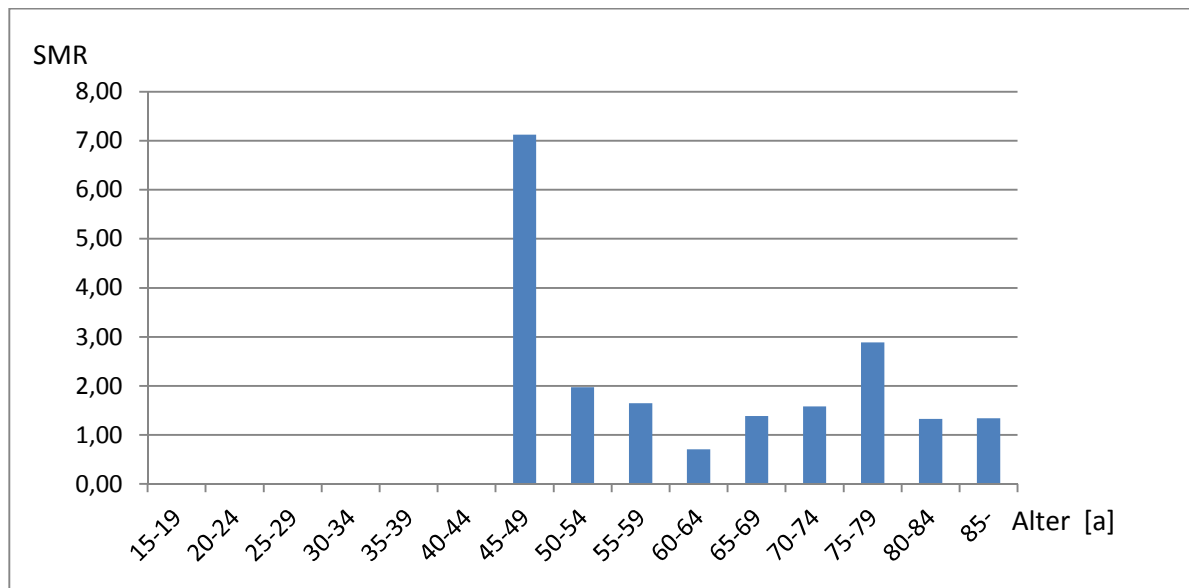
### 3.3.2 Mortalität an Brustkrebs

Eine Betrachtung der Ergebnisse des Brustkrebses der Frauen erbrachte, dass von insgesamt 398 Frauen 66 an Krebs (allgemein) verstorben sind und davon 41 im Arbeitsbereich „Formulierung“ der Firma C.H. Boehringer Sohn tätig waren. 19 Frauen waren insgesamt an Brustkrebs verstorben. 12 Frauen arbeiteten davon teilweise häufiger im Arbeitsbereich „Formulierung“. Insgesamt waren dort 216 Frauen tätig, davon leben noch 103, 113 verstarben. In diesen Arbeitsbereich wurde häufig innerhalb der Firma C.H. Boehringer Sohn gewechselt (ca. 510 Arbeitsbeginne der Frauen in der Formulierung; dabei 125 Frauen mit einfachen Arbeitsbeginn und ca. 91 Frauen mit wiederholenden Arbeitsbeginn).

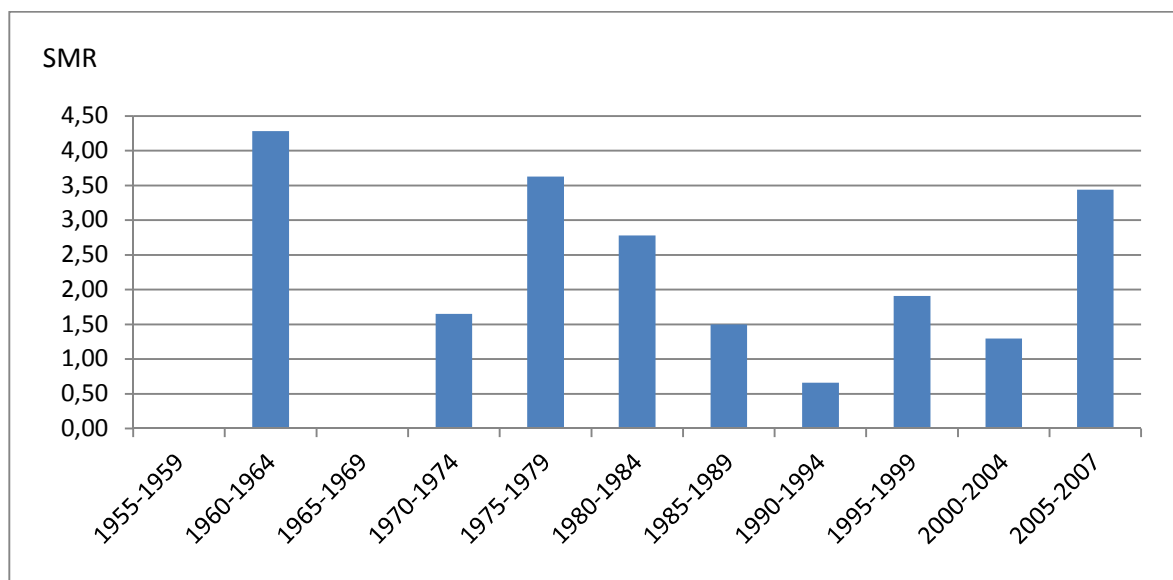
Die Berechnungen des SMR ergaben für die Frauen, welche Brustkrebs als Todesursache hatten, einen signifikant erhöhten Wert gegenüber dem Hamburger Vergleichskollektiv: SMR 1,86 (95% CI 1,12- 2,91).

In Abbildung 5 ist die Entwicklung der Brustkrebsmortalität über die Altersgruppen für die Zeitspanne von 1955-2007 dargestellt. Frauen in der Altersgruppe um 45 hatten ein SMR bei einem Wert von ca. 7. Im Alter von 15 bis 44 Jahre gab es keine Todesfälle aufgrund von Brustkrebs. Abbildung 6 zeigt die Entwicklung der SMR über

die Jahre von 1955 bis 2007 (Frauen aller Altersgruppen). In der Tabelle 12 sind die SMR für Frauen zwischen 15 und 65 Jahren und für Frauen  $\geq 65$  Jahre ersichtlich.



**Abbildung 5:** SMR für Brustkrebsmortalität (ICD-9 174) der Frauen (n=19) in den einzelnen Altersgruppen (1955-2007)



**Abbildung 6:** Trend der SMR Brustkrebsmortalität (ICD-9 174) der Frauen (n=19) über den Zeitraum 1955 bis 2007

**Tabelle 12:** SMR für Brustkrebs (ICD-9 174) über den gesamten Zeitraum von 1955-2007 stratifiziert nach Todesalter (Fettschrift: statistisch signifikante Ergebnisse)

Brustkrebs	Todesalter 15-64 Jahre			Todesalter ≥65 Jahre		
Zeitraum des Todes	SMR	95% CI	beob./ erwart. Fälle	SMR	95% CI	beob./ erwart. Fälle
1955-2007	<b>2,04</b>	<b>0,98-3,75</b>	10/4,90	1,72	0,78-3,25	9/5,25

Im Weiteren wird die Expositionsdauer berücksichtigt (siehe Tabelle 13).

Dabei tritt eine Erhöhung der SMR für Frauen mit Brustkrebs gegenüber der Hamburger Bevölkerung mit der Expositionsdauer auf.

**Tabelle 13:** Brustkrebs (ICD-9 174) Frauen Unterteilung nach Expositionsdauer für den Zeitraum 1955-2007

Mortalität durch Brustkrebs Frauen (nach Expositionsdauer)				
		Todesalter >15 Jahre		
Dauer der Exposition	Zeitraum des Todes	SMR	95%CI	beob./ erwart. Fälle
Exposition ≤ 1Jahr	1955-2007	1,84	0,59-4,29	5/2,72
1Jahr < Exposition > 10Jahre	1955-2007	1,16	0,42-2,52	6/5,18
Exposition ≥ 10Jahre	1955-2007	<b>3,28</b>	<b>1,41-6,46</b>	8/2,44

## 4 Diskussion

Die Produktion im Moorfleeter Werk der Fa. Boehringer Ingelheim wurde 1952 begonnen; sie wurde im Juli 1984 wegen Schwierigkeiten bei der Entsorgung dioxinhaltiger Abfälle auf öffentlichen und politischen Druck hin eingestellt. Im Durchschnitt waren dort etwa 300-350 Personen gleichzeitig beschäftigt. In den verschiedenen Produktionsstufen waren in unterschiedlich hohen Konzentrationen Dioxine und Furane als Kontamination angefallen, darunter 2,3,7,8-TCDD (Tetrachlordibenzodioxin), aber auch andere Noxen wie Benzol und Hexachlorcyclohexan waren bedingt durch das Herstellungsverfahren nachweisbar. Insbesondere bei der Umsetzung des 1,2,4,5-Tetrachlorbenzols zum 2,4,5-Trichlorphenol entstand 2,3,7,8-TCDD in relativ großen Mengen. In Abfällen wurden von der Umweltbehörde Hamburg bis zu 60 mg/kg festgestellt [10]. Aber auch in anderen Bereichen bestanden Gefährdungen. So war selbst das Roh-Hexachlorcyclohexan, welches zur Lindan verarbeitet wurde, nicht frei von  $\beta$ -Hexachlorcyclohexan einem kanzerogenen Stoff. Von diesem Produktionsbereich und den damit verbundenen Lagerungen gingen gleichzeitig für die gesamte Belegschaft Gefährdungen durch die verschiedenen Kongenere des HCH aus.

Die aus den ehemaligen Mitarbeitern gebildete Boehringer-Kohorte ist Grundlage für Auswertungen der Mortalität in Zusammenhang mit der Exposition gegenüber unter anderem durch 2,3,7,8-TCDD (Tetrachlordibenzodioxin). Frühere Zusammenstellungen hierzu finden sich in Becher et al. 1998 [15], Manz (1998) [17] und Flesch-Janys et al. (2001) [18]. Es erfolgte ein follow-up bis 2007 unter Einbindung des Gesamtzeitraums von 1952 bis 2007.

Die vorherigen follow-ups bis 1992 und bis 1994 sind von Manz et al. (1991) [9] und Flesch-Janys et al. (1995) [19] beschrieben worden. Der Vitalstatus konnte damals für 1177 von 1189 Männern (99%) bestimmt werden [1; 13].

Die aus dem jetzigen follow-up über den Zeitraum 1952-2007 erlangten Erkenntnisse sollen über diese Studienkohorte (Boehringer-Kohorte) dem beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales angesiedelten Ärztlichen Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ zur Kenntnis gegeben werden. Eine Literaturstudie und Datensammlung für eine anvisierte Aktualisierung des medizinisch-

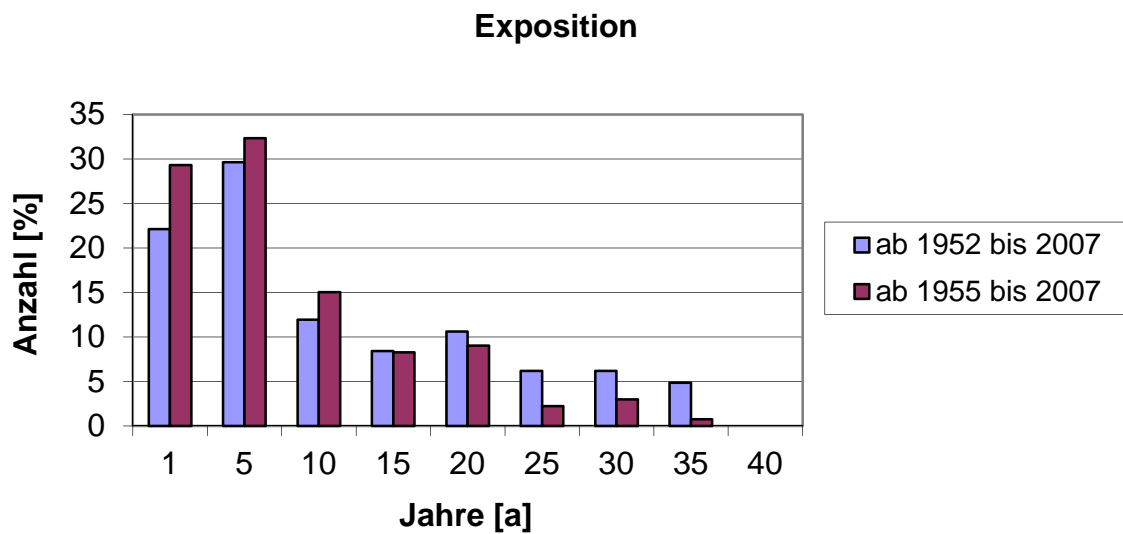
wissenschaftlichen Kenntnisstandes der Merkblätter BK Nr. 1302 „Erkrankung durch Halogenkohlenwasserstoffe“ und BK Nr. 1310 „Erkrankungen durch halogenierte Alkyl-, Aryl- oder Alkylaryloxide“ wurde zusätzlich durch gezielte Literaturrecherchen vorgenommen.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorangegangenen retrospektiven epidemiologischen Studien [4, 20], zeigen sich ursächliche Zusammenhänge zur Krebsmortalität.

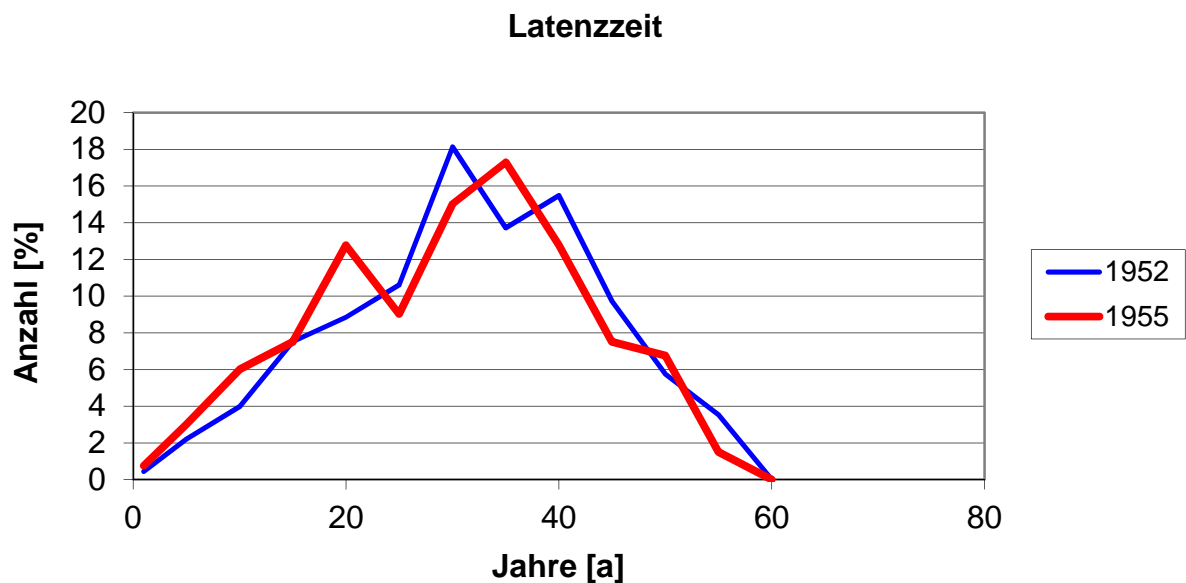
Für den Zeitraum 1955 bis 2007 wurden für die männlichen Arbeitnehmer 133 Todesfälle in Folge von bösartigen Neubildungen registriert. Es wurde der Zeitraum gewählt, weil erst ab 1955 Vergleichsdaten der Hamburger Bevölkerung vorliegen. Wird wie bisher ab 1952 ausgewertet liegen für die Expositions- und Latenzuntersuchung 226 Todesfälle (Männer, Neubildungen) vor. Dieser Unterschied in der Anzahl der Todesfälle rührt daher, dass Arbeiter, welche im Betrieb vor 1955 anfangen herausfallen bei der Betrachtung ab 1955. Die aufgrund fehlender Vergleichsdaten sind in der Berechnung ab 1955 alle Fälle ausgeschlossen, welche vor 1955 die Arbeit aufgenommen hatten. Dabei unterscheiden sich in der Länge der Exposition nicht von der Kohorte ab 1952. Die Expositionsdauer ab 1952 und ab 1955 hat eine 90%ige Übereinstimmung (s. Abbildung 7). Die Mehrheit der an Neubildungen verstorbenen Männer hat unter 10 Jahre im Betrieb gearbeitet. In Abbildung 8 ist die „Latenzzeit“ dargestellt. Hier wird Latenzzeit als die Zeit seit Beginn der Exposition (d.h. seit Eintritt in dem Werk) bis zum Tod definiert<sup>1</sup>. Dabei ist ebenfalls eine 98%ige Übereinstimmung zwischen den Kurven ab 1952 und ab 1955 zu erkennen. Auch ist ersichtlich, dass ein peak um 30 Jahre seit Expositionsanfang bis zum Tod (Latenzzeit) festzustellen ist.

---

<sup>1</sup> Die Latenzzeit wird klassischerweise als die Zeit zwischen der Beginn der Exposition bis zur Entstehung der Krebserkrankung bzw. Diagnose definiert. Diese Zeit ist jedoch meistens nicht zu ermitteln, da die ersten Zellveränderungen die zu einer Krebserkrankung führen meistens nicht detektiert werden und Jahre vor dem klinischen Ausbruch der Erkrankung liegen können. Eine Alternative wäre die Zeitdauer zwischen Beginn der Exposition und Erstdiagnose der Krebserkrankung. Diese konnte aus den vorliegenden Daten jedoch nicht ermittelt werden.



**Abbildung 7:** Vergleich Expositionsdauer der an bösartigen Neubildungen (ICD-9 140-208) 1952-2007 und 1955-2007 verstorbenen Männer



**Abbildung 8:** Vergleich „Latenzzeit“ von an bösartigen Neubildungen (ICD-9 140-208) 1952-2007 und 1955-2007 verstorbenen Männer

Die Ermittlung der Todesursache in der Studienkohorte erfolgte anhand von Todesbescheinigungen durch Bildung von Kausalketten unter Verwendung von

weiteren Informationen aus den Krankenakten der betroffenen Arbeiter. Auch sind dem Studienarzt die gestorbenen Arbeiter meist bekannt. Im Gegensatz dazu haben amtliche Kodierer nur die Informationen aus dem Totenschein für die Bildung der Kausalkette der Todesursache zur Verfügung. Dies kann zu einer Unterschätzung von Krebserkrankungen und zu einer Überschätzung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen als Todesursache in der amtlichen Statistik führen bzw. zu Diskrepanzen zwischen der statistisch erfassten und eigentlichen Todesursache führen [21]. Eine Unterschätzung von Krebs als Todesursache in der amtlichen Statistik (also in der Vergleichskohorte) würde zu einer Überschätzung der krebsspezifischen SMR in der Kohorte der -Dioxin-exponierten führen. Um dies zu überprüfen, wurden bei 301 Todesbescheinigungen der Übereinstimmungsgrad zwischen Todesursache nach dem Prozedere der amtlichen Statistik (d.h. wie beim Vergleichskollektiv) und nach dem Prozedere im Studienkollektiv (d.h. unter Berücksichtigung weitgehender klinischer Informationen) ermittelt. Angesichts des hohen Grades an Übereinstimmung ( $\kappa = 0,74$ ) erscheint das Vorliegen einer Verzerrung durch differentielle Fehlklassifikation in unserer Arbeit unwahrscheinlich.

In früheren Auswertungen (follow-up 1992 und 1994) wurde die Boehringer-Kohorte mit einer Kohorte von ArbeiterInnen des Hamburger Gaswerkes verglichen. Dabei wurden die Todesursachen der Hamburger Gaswerker genauso bestimmt wie die Studienkohorte. Des Weiteren hat man auch Vergleiche mit der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (amtliche Statistik) durchgeführt. Daran anknüpfend wäre ein Vergleich mit der Bevölkerung Deutschlands (Bundes-Statistikamt) für die jetzige Auswertung ebenfalls von Interesse. Diese Daten stehen jedoch derzeit nicht zur Verfügung.

Die Ergebnisse der damaligen Studie änderten sich nicht, wenn die SMR im Vergleich zur Gaswerk-Kohorte oder im Vergleich zur Bundesbevölkerung berechnet wurden [22]. Dies ist ebenfalls ein Indiz für die Unwahrscheinlichkeit einer Fehlklassifikation der Todesursachen im Studienkollektiv.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass es statistisch signifikante Erhöhungen gegenüber der Hamburger Vergleichskohorte für die Gesamtmortalität der Männer jüngeren Todesalters (15-64 Jahre) gegenüber älteren Todesalters  $\geq 65$



Jahren zu finden sind. Unterschiede sind zwischen den Zeiträumen 1955-1979 und 1980-2007 sind zu verzeichnen. So finden sich für den Zeitraum 1955-1979 nicht signifikante Effekte, während im Zeitraum 1980-2007 für Männer mit einem Todesalter 15-64 Jahren signifikant erhöhte SMR vorliegen. Dies lässt sich durch den *healthy-worker* Effekts und der Tatsache, dass Krebs als Todesursache nach einer gewissen Latenzzeit auftritt, erklären.

Die im Vergleich zur Hamburger Bevölkerung auffällig niedrige kardiovaskuläre Mortalität der Frauen kann im Sinne eines *healthy-worker* Effektes als Ausdruck einer Selektion gesundheitlich besonders stabiler Personen gewertet werden. Der *healthy-worker* Effekt entsteht, weil üblicherweise, nur Personen mit einer guten körperlichen Leistungsfähigkeit und psychischen Gesundheit die Arbeit in einem Betrieb aufnehmen. Dieser Effekt, welcher in Studien der betrieblichen Epidemiologie häufig auftritt, ist von Pearce et al. (2007) ebenso beschrieben worden [23]. Dies dürfte die Erklärung darstellen, warum kardiovaskuläre Mortalität niedriger ist und so die Exposition im Werk als protektiv erscheinen lässt. Die Arbeiterinnen und Arbeiter wurden damals unter Einhaltung strenger Untersuchungskriterien für den Einsatz im Arbeitsprozess eingestellt. Somit fanden sich im Studienkollektiv initial nur Personen mit einer guten körperlichen Leistungsfähigkeit und psychischen Gesundheit. Des Weiteren gab es eine gute betriebsärztliche Betreuung. Auch dürften Personen Aufgrund gesundheitlicher Probleme vorzeitig aus dem Betrieb ausgeschieden sein. Es gibt Hinweise für das Vorliegen eines solchen *healthy-worker* Effekts in unserer Studie, was zu einer Unterschätzung der gesundheitsschädlichen Effekte der Exposition zu Dioxinen geführt haben könnte. Das Risiko an Krebs zu versterben liegt bei den Männern über dem der Vergleichspopulation. Die Ergebnisse lassen eine Erhöhung der gesundheitlichen Beeinträchtigungen der Studienkohorte gegenüber der Hamburger Bevölkerung erkennen. Dennoch sind weitere Auswertungen der Studienkohorte für einzelne Organtumoren anstreben. Auch wäre eine nähere Betrachtung der nicht natürlichen Todesfolgen im Studienkollektiv für weitere Auswertungen von Interesse.

Klinisch manifeste Tumoren entwickeln sich in der Regel erst nach einer jahrzehntelangen Latenzzeit. Dies könnte erklären, weshalb die SMR im Zeitraum 1955 bis 1979 nicht so stark erhöht sind wie im Zeitraum 1980 bis 2007.

In früheren Auswertungen ermittelten Flesch-Janys et al. (1999) [24] bezogen auf die Todesursache Brustkrebs der Studienkohorte (Frauen) ein SMR von 1,55 (95% CI 0,98-2,32) und Manz et al. (1991) ein SMR von 2,15 (95% CI 0,98-4,09) [10]. Die gegenüber toxischen Dioxinen exponierten Arbeitnehmerinnen weisen in unserer Auswertung ein statistisch signifikantes erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu versterben auf (SMR 1,86 95% CI 1,12-2,91).

Unsere Studienkohorte beinhaltet im internationalen Vergleich eines der größten beruflich gegenüber Dioxin und HCH exponierten Frauenkollektive. Viele der angestellten Frauen waren in der Formulierung tätig, wo das karzinogen wirkende  $\beta$ -HCH als Hauptnoxe auftrat.

Die Berechnungen der SMR für die Todesursache „bösartige Neubildungen (ICD-9 140-208)“ brachten signifikante Erhöhungen für die Personengruppe, welche im Alter von 15 bis 64 Jahren, im Zeitraum 1980-2007 verstarben.

Die SMR für Krebs des Kehlkopfes, Lunge und Pleura (ICD-9 161-163) der Männer zeigen signifikante Erhöhungen gegenüber der Hamburger Bevölkerung in beiden Altersgruppen (15-64 Jahre bzw. >64 Jahre) für den Zeitraum 1980-2007. Für Frauen ergab sich für Krebs des Kehlkopfes, Lunge und Pleura (ICD-9 161-163) kein statistisch signifikanter Unterschied. Dies könnte durch die geringe Fallzahl der Frauen bedingt sein. Unterschiede zwischen Männer und Frauen in der Inzidenz als auch in der Mortalität von Krebserkrankungen der Atemwege sind in der Allgemeinbevölkerung zu verzeichnen. Seit den 1980iger Jahren steigt unter Frauen die Zahl an Lungenkrebs kontinuierlich an. Dem gegenüber ist seit den 1990iger Jahren ein Rückgang in der Inzidenz und Mortalität des Lungenkrebses der Männer zu verzeichnen. Dies hat seine Ursache im veränderten Rauchverhalten [25].

Informationen zum Rauchverhalten im Studienkollektiv lagen nicht vor.

Untersuchungen in früheren wissenschaftlichen Auswertungen der Studienkohorte konnten das Rauchen als wesentlichen erklärenden Faktor für die erhöhte Krebsmortalität bei den Boehringer-MitarbeiterInnen ausschließen [17, 19]. Darüber

hinaus ist es davon auszugehen, dass der Raucheranteil im Studienkollektiv sich nicht wesentlich von dem in der Hamburger Bevölkerung unterscheidet.

Eine Abschätzung der Schadstoffkonzentration am Arbeitsplatz ist mit großer Unsicherheit verbunden, da keine Messungen von den verschiedenen Arbeitsplätzen des Werkes vorliegen.

In der Vergangenheit wurde dies in der betrachteten Studienkohorte unter anderem mit pharmakokinetischen Modellen erklärt [26]. Des Weiteren wurde auf Basis von Schätzungen und Messungen des TCDD-Gehaltes im Blut der betroffenen Arbeiter Berechnungen von Becher et al. (1998) durchgeführt [15]. Messungen von TCDD-Gehalten im Blut oder Fettgewebe existieren jedoch erst nach Schließung des Werkes.

Die aus dem follow-up bis 2007 der Studienkohorte erlangten Ergebnisse deuten auf einer Kanzerogenität von Dioxin- als auch von HCH-Verbindungen hin. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass weitere Noxen wie Benzol mitgewirkt haben.

Bei einigen Angestellten wurde ein häufiger Wechsel sowie betriebsintern als auch -extern verzeichnet. Daher wurde die Untersuchung der Exposition mit einem Mischkollektiv durchgeführt, d.h. alle Arbeiter aus allen Bereichen des Betriebes sind bei der Betrachtung der jeweiligen Exposition mit einbezogen.

Infolge des teilweise häufigen Wechsels der Arbeiter innerhalb des Betriebes können Feststellungen über eine Häufung von bestimmten Todesursachen bezüglich der einzelnen Arbeitsbereiche nur bedingt getroffen werden. Somit ist es schwer möglich, die auf das Studienkollektiv einwirkenden Noxen mit einer Dosis-Wirkungs-Beziehung zu versehen. Trotz dessen könnte in folgenden Auswertungen versucht werden, sogenannte interne Kontraste zu bilden, d. h. geringexponierte gegenüber hochexponierte Arbeitnehmer im direkten Vergleich zu evaluieren.

Zusammenfassend fügen sich unsere Ergebnisse zur Gesamtmortalität, zur Brustkrebs-Mortalität und zur Mortalität aufgrund von Krebserkrankungen der Atemwege in die Ergebnisse der veröffentlichten Fachliteratur ein (siehe Tabelle 14).

In den internationalen Studien sind wiederholt erhöhte Mortalitätsraten aufgrund von Krebserkrankung bei beruflicher Dioxinexposition im Vergleich zu nicht exponierten zu erkennen (Tabelle 14).

**Tabelle 14:** Vergleich der aktuellen Ergebnisse mit den früheren Auswertungen der Studienkohorte und mit anderen Studien

	Kohorte	Jahr	Art der Studie	SIGN	Alle Tumoren		Brustkrebs		Lungenkrebs	
					Fälle	SMR (95% CI)	Fälle	SMR (95% CI)	Fälle	SMR (95% CI)
Manz et al. [10]	Boehringer	1991	Kohortenstudie	2+	93	1,24 (1,00-1,52)	9	2,15 (0,98-4,09)	30	1,41 (0,95-2,01)
Ott et al. [2]	BASF	1996	Kohortenstudie	2++	47	1,2 (0,8-1,5)			11	1,1 (0,6-2,9)
Becher et al. [3]	Boehringer	1996	Kohortenstudie	2++	138	1,19 (1,00-1,41)			47	<b>1,43 (1,05-1,90)</b>
Kogevinas et al. [27]	Internationale	1997	Kohortenstudie	2++	1127	<b>1,06 (1,00-1,13)</b>	12	1,23 (0,63-2,14)	380	1,09 (0,98-1,20)
Flesch-Janys et al. [28]	Boehringer	1998	Kohortenstudie	2++	413	<b>1,15 (1,05-1,27)</b>			38	<b>1,51 (1,07-2,08)</b>
Hooiveld et al. [29]	Dutch	1998	Kohortenstudie	2++	51	<b>1,5 (1,1-1,9)</b>			16	1,1 (0,6-1,8)
Flesch-Janys et al. [24]	Boehringer	1999	Kohortenstudie	2+	57	1,10 (0,83-1,42)	23	1,55 (0,98-2,32)		
Steenland et al. [30]	NIOSH	1999	Kohortenstudie	2+	377	<b>1,13 (1,02-1,25)</b>			125	1,06 (0,88-1,26)
Warner et al. [31]	Seveso	2002	Kohortenstudie	2++			15	<b>2,1 (1,0-4,6)</b>		
Consonni et al. [32]	Seveso	2008	Kohortenstudie	2++	1848	0,97 (0,92-1,02)	133	0,87 (0,73-1,05)	383	0,98 (0,88-1,09)
Follow-up 2007	Boehringer Männer	2010	Kohortenstudie		226	<b>1,38 (1,21-1,58)</b>			88	<b>1,64 (1,32-2,03)</b>
Follow-up 2007	Boehringer Frauen	2010	Kohortenstudie		65	1,17 (0,90-1,49)	19	<b>1,86 (1,12-2,91)</b>	7	1,01 (0,41-2,01)
SMR schließt RR, SIR und OR ein										

## 5 Schlussbetrachtung

Die aus dem follow-up 1952-2007 der Studienkohorte erlangten Ergebnisse bestätigen frühere Erkenntnisse [2-4] zur Kanzerogenität von Dioxin-Verbindungen.

Eine differentielle Fehlklassifikation, die zu einer Überschätzung SMR führen könnte, ist in dieser Studie unwahrscheinlich. Hervorzuheben sind die Ergebnisse der Altersgruppen mit einem Todesalter 15-64 Jahre gegenüber denen mit einem Todesalter  $\geq 65$  Jahren. Größtenteils ist eine statistisch signifikante höhere Mortalität in den jüngeren Todesaltersgruppen festzustellen. Die Ergebnisse deuten auf das Vorliegen eines *healthy-worker* Effekts insbesondere bei den Frauen, was zu einer Unterschätzung der gesundheitsschädlichen Effekte der Exposition geführt haben kann.

Insgesamt zeigt sich eine erhöhte Mortalität aufgrund von Krebserkrankungen bei den Beschäftigten des Hamburger Werkes der Firma C.H. Boehringer Sohn (Ingelheim).

Fragestellungen zukünftiger Untersuchungen an der Studienkohorte sollten mögliche Dosis-Wirkungs-Beziehungen der auf das Studienkollektiv einwirkenden Noxen sein. Hierzu bedarf es der Zusammenführung der individuellen Expositionsabschätzung. Dies erfordert insbesondere aufgrund fehlender Arbeitsplatzmessungen und der bisher nicht berücksichtigbaren Koexpositionen gegenüber HCH, Benzol, der Zwischen- und Endprodukte und der eher spärlichen Biomonitoring-Werte weitergehender akribischer und aufwendiger Ermittlungen.

Dieser Bericht ist auf dem Stand zum Zeitpunkt des Projektabschlusses. Weitergehende Auswertungen sind in der Veröffentlichung von Manuwald et al. 2012 unter dem Titel „Mortality study of chemical workers exposed to dioxins: follow-up 23 years after chemical plant closure.“ in der internationalen Fachzeitschrift „Occupational Environmental Medicine“ publiziert [33].

## 6 Zusammenfassung

In einem bis 1984 in Hamburg angesiedelten Zweigwerk der Firma C.H. Boehringer Sohn (Ingelheim) bestand eine Belastung der Beschäftigten gegenüber Herbiziden und Insektiziden, (sowie deren Ausgangs- und Zwischenprodukte) die von 1952 bis 1984 dort hergestellt wurden. Die Produktion startete im Jahr 1952, im Juli 1984 musste sie wegen Schwierigkeiten bei der Entsorgung dioxinhaltiger Abfälle auf öffentlichen und politischen Druck eingestellt werden. In den verschiedenen Produktionsstufen waren unterschiedlich hohe Konzentrationen Dioxine und Furane angefallen, darunter 2,3,7,8-TCDD (Tetrachlordibenzodioxin), aber auch andere Noxen wie z.B. Benzol. Im Rahmen eines Forschungsprojekts wurden nur Arbeitnehmer mit einer mindestens drei monatigen Vollbeschäftigung in der Firma C.H. Boehringer Sohn zu einer Studienkohorte zusammengefasst. Derzeit wurde ein follow-up mit dem Stichtag 31.12.2007 durchgeführt. Der Vitalstatus konnte für 1534 von 1589 Personen der Studienkohorte geklärt werden. Dabei sind 659 lebend (450 Männer, 209 Frauen), 875 (695 Männer, 180 Frauen) verstorben und 55 Personen (46 Männer, 9 Frauen) blieben ungeklärt.

Von den Verstorbenen konnte für 13 Männer und zwei Frauen die Todesursachen nicht ermittelt werden. Es wurde eine Aufklärungsrate von 96,4% erreicht. Die häufigsten Todesursachen waren Krankheiten der Herzkreislaufs ICD 9 (140-208) (254 Männer, 66 Frauen) und Bösartige Neubildungen ICD 9 (140-208) (233 Männer, 66 Frauen). Mit Hilfe der Hamburger Bevölkerung als Vergleichsgruppe wurden Standard-Mortalitäts-Rate (SMR) errechnet. Die Ergebnisse zeigen bei den Beschäftigten ein erhöhtes Risiko an bösartigen Neubildungen (ICD-9 140-208) (Männer: SMR 1,38 95%CI 1,21-1,58; Frauen: SMR 1,17 95%CI 0,90-1,49). Bei Frauen war insbesondere das Risiko an Brustkrebs zu versterben erhöht (SMR 1,86 95%CI 1,21-2,91). Analysen wurden stratifiziert nach dem Todesalter (15-64,

>65 Jahre) und Zeitraum des Todes (1955-1979, 1980-2007) vorgenommen. Dabei wurden für die Gesamtmortalität, für die bösartigen Neubildungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen signifikant erhöhte SMR für den Zeitraum 1980-2007 und einem Todesalter zwischen 15-65 Jahren gegenüber der Hamburger Bevölkerung für Männer ermittelt. Dagegen ergaben sich für den Zeitraum 1955-1979 nicht signifikante SMR-Erhöhungen. Die niedrigen SMR in den Anfangsjahren könnten sich dadurch erklären, dass die Bildung von Tumoren bis zur klassischen Manifestation an eine lange Latenzzeit gebunden ist.



## 7 Literatur

1. IARC, IARC (*International Agency for Research on Cancer*) 1997. *Polychlorinated Dibenzo-para-dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 69. 1997.
2. Ott, M.G. and A. Zober, *Cause specific mortality and cancer incidence among employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after a 1953 reactor accident*. Occup Environ Med, 1996. **53**(9): p. 606-12.
3. Becher, H., et al., *Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins*. Cancer Causes Control, 1996. **7**(3): p. 312-21.
4. Fingerhut, M.A., et al., *Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*. N Engl J Med, 1991. **324**(4): p. 212-8.
5. Hooiveld, M., D. Heederik, and H. Bueno de Mesquita, *Preliminary results of the second follow-up of a Dutch cohort of workers occupationally exposed to phenoxy herbicides*. . Organohalogen Compounds, 1996. **30**: p. 185-189.
6. Umwelt-Bundes-Amt, *Stark erhöhte Hexachlorcyclohexan (HCH)-Werte in Fischen aus Mulde und Elbe*. . Umwelt-Bundes-Amt, Hintergrundpaper., 2005.
7. EPA, *Assessment of Lindane and other hexachlorocyclohexane isomers*. . 2006: p. S.14ff.
8. Li, Y. and J. Vijgen, *Draft. Global Lindane Usage. Report to ECE*. 2005.
9. Manz, A. and J. Berger, *"Zur Frage des Krebsrisikos bei ehemaligen Beschäftigten der Firma C.H. Boehringer Sohn, Werk Hamburg-Moorfleet" Bericht an den Senat der Hansestadt Hamburg 1991*. 1991: Hamburg.
10. Manz, A., et al., *Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin*. Lancet, 1991. **338**(8773): p. 959-64.
11. Hamburg, S.d.F.H., *Mitteilung an die Bürgerschaft in Bürgerschaftsdrucksache 1984*: Hamburg.
12. Sachs, L., *Angewandte Statistik Anwendung statistischer Methoden* 1999, Heidelberg: Springer- Verlag.
13. Vrijheid, M., et al., *The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk Among Radiation Workers in the Nuclear Industry: design, epidemiological methods and descriptive results*. Radiat Res, 2007. **167**(4): p. 361-79.
14. Breslow, N.E. and N.E. Day, *Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies*. IARC Sci Publ, 1987(82): p. 1-406.
15. Becher, H., et al., *Krebsrisikoabschätzung für Dioxine*. 1998, Berlin: UBA Berichte Erich Schmidt Verlag.
16. Kuhn J., Heißenhuber A., and W. M., *Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung (Begriffe, Methoden, Beispiele)*

- Handlungshilfe: GBE-Praxis 2.* 2009, Bayrisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit: Erlangen.
17. Manz, A., *Exposition gegenüber HCH und Auswirkungen auf die Mortalität. Forschungsbericht FB 789 der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin.* 1998, Bremerhaven: Wirtschaftsverlg NW.
  18. Flesch-Janys, D., *Dioxin and cancer- epidemiological dose-response analyses with human data as the key to risk assessment.*, in *Habilitationsschrift zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Epidemiologie/ Public Health am Fachbereich Human- und Gesundheitswissenschaften der Universität Bremen (Fachbereich 11).* 2001.
  19. Flesch-Janys, D., et al., *Exposure to polychlorinated dioxins and furans (PCDD/F) and mortality in a cohort of workers from a herbicide-producing plant in Hamburg, Federal Republic of Germany.* Am J Epidemiol, 1995. **142**(11): p. 1165-75.
  20. Zober, A., P. Messerer, and P. Huber, *Thirty-four-year mortality follow-up of BASF employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after the 1953 accident.* Int Arch Occup Environ Health, 1990. **62**(2): p. 139-57.
  21. Jedrychowski, W., et al., *[Validity study on the certification and coding of underlying causes of death for the mortality statistic.].* Przegl Epidemiol, 2001. **55**(3): p. 313-22.
  22. Knecht, U., et al., *Arbeitsbedingte Gefährdung durch halogenierte Dioxine und Flurane.* 1999, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin: Dortmund.
  23. Pearce, N., H. Checkoway, and D. Kriebel, *Bias in occupational epidemiology studies.* Occup Environ Med, 2007. **64**(8): p. 562-8.
  24. Flesch-Janys, D., J. Berger, and H. Becher, *Epidemiologic investigation of breast cancer incidence in a cohort of female workers with high exposure to PCDD/F and HCH. .* Organohalogen Compounds. , 1999. **44**: p. 379-382.
  25. Batzler W.U., et al., *Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6.überarbeitete Auflage.* 2008, Robert Koch Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland: Berlin.
  26. Flesch-Janys, D., et al., *Elimination of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in occupationally exposed persons.* J Toxicol Environ Health, 1996. **47**(4): p. 363-78.
  27. Kogevinas, M., et al., *Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study.* Am J Epidemiol., 1997. **145**(12): p. 1061-75.
  28. Flesch-Janys, D., et al., *Estimation of the cumulated exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins/furans and standardized mortality*

- ratio analysis of cancer mortality by dose in an occupationally exposed cohort.* Environ Health Perspect, 1998. **106 Suppl 2**: p. 655-62.
29. Hooiveld, M., et al., *Second follow-up of a Dutch cohort occupationally exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and contaminants.* Am J Epidemiol, 1998. **147**(9): p. 891-901.
  30. Steenland, K., et al., *Cancer, heart disease, and diabetes in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin.* J Natl Cancer Inst., 1999. **91**(9): p. 779-86.
  31. Warner, M., et al., *Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study.* Environ Health Perspect, 2002. **110**(7): p. 625-8.
  32. Consonni, D., et al., *Mortality in a population exposed to dioxin after the Seveso, Italy, accident in 1976: 25 years of follow-up.* Am J Epidemiol. , 2008. **167**(7): p. 847-58.
  33. Manuwald, U., et al., *Mortality study of chemical workers exposed to dioxins: follow-up 23 years after chemical plant closure.* Occup Environ Med, 2012. **69**(9): p. 636-42.

## **8 Literaturstudie und Datenmaterial zur Aktualisierung von BK-Merkblätter**

Die Auswertung der Literatur wurde gezielt auf die

- BK Nr. 1302 „Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe“
- BK Nr. 1310 „Erkrankungen durch halogenierte Alkyl-, Aryl- od. Alkylaryloxide“

abgestimmt.

Wissenschaftliche Erkenntnisse aus den damaligen Auswertungen der Studienkohorte (Mitarbeiter der Firma C.H. Boehringer Sohn) trugen in der Bundesrepublik zur Erleichterung der Anerkennungspraxis von Schadensfällen bei. Jedoch blieb eine Reihe von bedeutsamen Fragen offen. So waren die bis dahin erhaltenen Daten über die tatsächlichen Giftbelastungen nicht ausreichend, um evtl. vorhandene Schwellenwerte abschätzen oder zu dieser Frage überhaupt begründet Stellung nehmen zu können. Auf andere Erkrankungen, für die sich insbesondere aus Tierversuchen Hinweise auf ursächliche Zusammenhänge ergaben, konnte nur andeutungsweise eingegangen werden. Hinsichtlich der bösartigen Tumoren war die Wertigkeit der neben dem Ausmaß der Giftbelastungen (Dioxine, HCH, Benzol usw.) in Betracht zu ziehenden weiteren Einflussgrößen (Einstellungsjahr, Dauer und Art der Exposition, Lebensalter bei Expositionsbeginn, Latenzzeit bis zum Todeseintritt) nur schwer zu beurteilen. Dasselbe traf für die Mitwirkung anderer an den Arbeitsplätzen aufgetretener gesundheitsgefährdender Arbeitsstoffe zu. Fragen der Morbidität blieben unbearbeitet. Aufgrund entsprechender Hinweise aus der Literatur mussten dabei neben den bösartigen Tumoren insbesondere psychische Alterationen, Stoffwechselstörungen, Hautveränderungen sowie










Störungen von Seiten der Kreislauforgane Beachtung finden. Da die Fallzahl gering und eine eindeutige Zuordnung zu den einzelnen Arbeitsplätzen schwer möglich ist, konnten diesbezügliche statistische Auswertungen nicht erfolgen. Die gewonnen und bestätigten Erkenntnisse des dargestellten Forschungsvorhabens flossen in diese Literaturstudie und Datensammlung ein.

## **8.1 Aktualisierte Literaturzusammenstellung zum Merkblatt der BK Nr. 1302: „Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe“**


Bisheriges Merkblatt für die ärztliche Untersuchung s. Bek. des BMA vom  
29.03.1987 im Bundesarbeitsblatt 6/1985.

Halogenkohlenwasserstoffe sind Kohlenwasserstoffe, in denen mindestens ein Wasserstoffatom durch Fluor, Chlor, Brom oder Jod ersetzt ist. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe, die sich in aliphatische (Halogenalkane und Halogenalkene) und aromatische Halogenkohlenwasserstoffe unterteilen lässt (Tab. 1). Sie sind lipophil, stabil und zum größten Teil künstlich hergestellt.

Tab. 1 Einteilung der Halogenkohlenwasserstoffe

Grundstruktur	Gruppe	Beispiel		
Aliphatisch	Halogenalkane gesättigte aliphatische Halogenkohlenwasserstoffe	Chloroform	$\text{CHCl}_3$	
		Tetrachlormethan	$\text{CCl}_4$	
		Trichlorfluormethan	$\text{CCl}_3\text{F}$	
	Halogenalkene ungesättigte aliphatische Halogenkohlenwasserstoffe	Vinylchlorid	$\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}$	
		1,1-Dichlorethen	$\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$	
		Halomon	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{Cl}_3$	
Aromatisch	Aromatisch	DDT	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_5$	
		HCH	$\text{C}_6\text{H}_6\text{Cl}_6$	
		Chlorbenzol	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$	

Halogenkohlenwasserstoffe sind für den Menschen giftig und stellen ein Umweltproblem dar. Sie gefährden das Grundwasser und bauen die Ozonschicht ab.

Zu den chlorierten Cyclohexanen, welche je nach Stellung des Chlorsubstituenten mit  $\alpha$ - bis  $\varepsilon$ -HCH bezeichnet werden, gehört Beta-Hexachlorcyclohexan (Synonyma:  $\beta$ -1,2,3,4,5,6-Hexachlorcyclohexan,  $\beta$ -Benzolhexachlorid,  $\beta$ -HCH,  $\beta$ -BCH; Konfiguration (Chlor): chemische Formel:  $C_6H_6Cl_6$  ). Von den acht HCH-Stereoisomeren sind folgende als umweltschädliche eingestuft:  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - und  $\varepsilon$ -HCH.

**Aktuelles Berufskrankheitengeschehen:** 2007 gingen im Zuständigkeitsbereich der gewerblichen Berufsgenossenschaften zur BK Nr. 1302 insgesamt 302 Anzeigen ein. Von diesen wurden 28 (9%) anerkannt und in 13 Fällen (4%) wurde eine Rente gewährt. Unter den anerkannten Fällen bezogen sich 9 auf Trichlorethylen, 5 auf Vinylchlorid und 2 auf Brommethan. HCH wurde in keinem Fall als Ursache einer Berufskrankheit ausgewiesen (DGUV BK Dok, 2009).

## I. Gefahrenquellen

Es gibt natürliche und künstliche Halogenkohlenwasserstoffe (Hornung, 2005). Diese Stoffe werden bei der Herstellung folgender Produkte eingesetzt:

### 1.1 Kältemittel, Treibgas, Trennmittel

[Dichlordifluormethan (R12,  $CCl_2F_2$ ), Trichlorfluormethan (R11,  $CCl_3F$ )],

### 1.2 Feuerlöschmittel

[Bromchlordifluormethan (Halon 1211,  $CBrClF_2$ ) und Bromtrifluormethan (Bromfluoroform oder Halon 1301,  $CBrF_3$ )],

### 1.3 Lösungsmittel für Fette in der Metallverarbeitung und chemischen Reinigung [Dichlormethan (Methylenchlorid, $CH_2Cl_2$ ), Trichlorethen



(TCE,  $C_2H_1Cl_3$ ), Tetrachlorethen ( $C_2Cl_4$ )],

#### 1.4 Mittel im medizinischen und hygienischen Bereich

[Antibiotika wie Chloramphenicol, Arzneimittel wie Betamethason (Steroide), Narkosemittel wie Enfluran ( $C_3H_2ClF_5O$ ) und Halothan ( $C_2HBrClF_3$ ), und Desinfektionsmittel wie Dichlorbenzol ( $C_6H_4Cl_2$ ) und Chlorethan (Monochlorethan, R160,  $C_2H_5Cl$ ; Vereisungsspray)],

#### 1.5 Schädlingsbekämpfungsmittel

[Halogenkohlenwasserstoffe, z.B. Aldrin (Chlorodan oder Octalene,  $C_{12}H_8Cl_6$ ), Brommethan (Methylbromid,  $CH_3Br$ ), 1,3-Dichlorpropen ( $C_3H_4Cl_2$ ), Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT,  $C_{14}H_9Cl_5$ ), Gamma-Hexachlorcyclohexan (Lindan,  $\gamma$ -HCH,  $C_6H_6Cl_6$ ), Chlorbenzol (Monochlorbenzol oder Phenylchlorid,  $C_6H_5Cl$ ), 1,4-Dichlorbenzol (p-Dichlorbenzol, p-DCB,  $C_6H_4Cl_2$ ) ],

#### 1.6 Andere Produkte

##### 1. Isoliermittel in der Elektroindustrie

[chlorierte Naphthaline]

##### 2. Synthes Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte in der chemischen Industrie

[polychlorierte Biphenyle (PCB,  $C_{12}H_{10-x}Cl_x$ )].

Aufgrund der hohen Persistenz unter den als Umweltgifte eingestuften HCH-Isomeren, ihrer Stabilität und den Folgerungen daraus, wird im Folgenden Beta-Hexachlorcyclohexan detailliert und schwerpunktmäßig behandelt.

$\beta$ -HCH bzw.  $\alpha$ - und das technische HCH (Gemisch aus  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -HCH) wurden als Arzneimittel, Düngemittel, Pflanzenschutzmittel und Desinfektionsmittel weltweit verwendet. Diese Stoffe haben seit Ende der 70er Jahre in Westeuropa und anderen Ländern keine Zulassung mehr. Seit 1977 ist die Anwendung von  $\alpha$ -,  $\beta$ - und technischem HCH in Deutschland

verboten. Bis 2004 durfte das technische HCH in Deutschland ausschließlich zur Produktion von  $\gamma$ -HCH (Lindan<sup>R</sup>) eingesetzt werden (Umwelt-Bundes-amt, 2005). In Europa ist die Herstellung von Lindan<sup>R</sup> seit 2004 und seine Anwendung seit Dezember 2007 verboten (EPA, 2006). Lindan<sup>R</sup> ist die Hauptquelle für die Belastungen mit HCH in der Umwelt und bei Lebewesen. Lindan<sup>R</sup> wurde in großen Mengen in Europa und Nordamerika zur Schädlingsbekämpfung im Anbau von Obst, Gemüse und anderen Kulturpflanzen verwendet. In den letzten 50 Jahren (von 1950 bis 2000) sind ca. 450 Kilotonnen (kt) weltweit als Herbizid und Pestizid eingesetzt worden. Aufgeteilt auf die verschiedenen Regionen der Erde ergibt dies folgendes: 280 kt in Europa, 73 kt in Asien und 64 kt in Amerika (Li and Vijgen, 2005).

## **II. Pathophysiologie**

Wegen der spezifischen Eigenschaften der Halogenkohlenwasserstoffe (spezielle Flüchtigkeiten und Lipoidlöslichkeiten) sind die Resorption, der Metabolismus und die Elimination im menschlichen Organismus von besonderer Bedeutung.

Die Aufnahme von Halogenkohlenwasserstoffen erfolgt vorwiegend über die Atemwege und über die Haut (z.B. bei Kontakt mit Begasungsmitteln wie Brommethan oder mit Lösungsmitteln wie Dichlormethan) oder über die Nahrung (z.B. HCH und TCDD in Lebensmitteln).

Halogenkohlenwasserstoffe, die als Pestizide und/oder in verschiedenen Bereichen der Industrie verwendet worden, können wegen ihrer Stabilität gegenüber metabolisierenden Enzymen im Fettgewebe lange verbleiben. In der Leber werden sie langsam abgebaut und über den Urin und/oder Faeces ausgeschieden. Eine Ausnahme stellt Trichlorethen dar, welches über Trichloressigsäure und Trichlorethanol schnell abgebaut und mit dem Urin ausgeschieden wird.

Akute und chronisch toxische Wirkungen von Halogenkohlenwasserstoffen auf Versuchstiere werden in den Tabellen 2a und 2b aufgezeigt.

Tab. 2a. Akute Wirkungen einiger Vertreter aus der Gruppe der Halogenkohlenwasserstoffe (Tierversuch)\*

Beispiel		Akute Toxizität bei Tierexperimentell						
Name	Formel	Reizwirkung		Nerve	Niere	Leber	Lungen	HKL**
		Schleimhäute	Haut	- System				
Dichlordifluormethan	CCl <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	x	x	x				x
Trichlorfluormethan	CCl <sub>3</sub> F	x		x			x	x
Bromchlordifluormethan	CBrClF <sub>2</sub>	x	x	x				x
Bromfluoroform	CBrF <sub>3</sub>	x						x
Dichlormethan	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	x	x	x				
Trichlorethen	C <sub>2</sub> HCl <sub>3</sub>	x	x	x	x	x		x
Tetrachlorethen	C <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub>	x	x	x	x	x		
Aldrin	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>6</sub>			x	x	x		x
Brommethan	CH <sub>3</sub> Br	x	x	x	x		x	
1,3-Dichlorpropen	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	x	x	x			x	
Dichlordiphenyltrichlorethan	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>5</sub>	x		x				
γ-HCH	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>6</sub>	x		x				
Chlorbenzol	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	x	x	x				
1,4-Dichlorbenzol	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	x	x	x	x	x		
PCB	C <sub>12</sub> H <sub>10-x</sub> Cl <sub>x</sub>					x		

\* BGIA GESTIS-Stoffdatenbank (<http://biade.itrust.de/biade/lpext.dll?f=templates&fn=main-h.htm>); DFG, 2008;

\*\* HKL: Herz-Kreislauf Erkrankungen

Tab. 2b. Chronische Wirkungen einiger Vertreter aus der Gruppe der Halogenkohlenwasserstoffen (Tiere)\*

Beispiel		Chronische Toxizität bei Tierexperimentell						
Name	Formel	Reizwirkung	Nerve	Niere	Leber	Lungen	HKL**	Tumore
		Schleimhäute	Haut	-System				
Dichlordifluormethan	$\text{CCl}_2\text{F}_2$							
Trichlorfluormethan	$\text{CCl}_3\text{F}$							
Bromchlordifluormethan	$\text{CBrClF}_2$							
Bromfluoroform	$\text{CBrF}_3$							
Dichlormethan	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$							
Trichlorethen	$\text{C}_2\text{HCl}_3$		x	x	x	x	x	x
Tetrachlorethen	$\text{C}_2\text{Cl}_4$		x	x	x	x		
Aldrin	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_6$		x	x				
Brommethan	$\text{CH}_3\text{Br}$		x	x				x
1,3-Dichlorpropen	$\text{C}_3\text{H}_4\text{Cl}_2$	x						
Dichlordiphenyltrichlorethan	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_5$		x		x			x
$\gamma$ -HCH	$\text{C}_6\text{H}_6\text{Cl}_6$		x					x
Chlorbenzol	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$		x	x	x	x		
1,4-Dichlorbenzol	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$				x	x		
PCB	$\text{C}_{12}\text{H}_{10-x}\text{Cl}_x$	x	x	x		x		

\* BGIA GESTIS-Stoffdatenbank (<http://biade.itrust.de/biade/lpext.dll?f=templates&fn=main-h.htm>); DFG, 2008;

\*\* HKL: Herz-Kreislauf Erkrankungen

$\beta$ -HCH, das von allen HCH-Isomeren beim Menschen und in der Umwelt die höchsten Konzentrationen aufweist, besitzt eine hohe Stabilität und Lipidlöslichkeit. In der Allgemeinbevölkerung sind belastete Lebensmittel die Hauptaufnahmequelle. An bestimmten Arbeitsplätzen (Herstellung oder

Anwendung von Pestiziden) kann es zu inhalativer und kutaner Inkorporation kommen.  $\beta$ -HCH kumuliert im Fettgewebe, jedoch auch in der Niere, Lunge, Leber, im Muskelgewebe, Herz, der Milz, dem Gehirn und im Blut in abnehmender Menge (Baumann et al., 1980; Siddiqui et al., 1981a, 1981b; Eichler et al., 1983). Die Eliminationskinetik des  $\beta$ -HCH wurde mit Hilfe eines Zwei-Kompartimenten-Modells mit einer Halbwertszeit von 10 Wochen bei Ratten (Lay et al., 1981) und mit 4,2 bis 22 Wochen beim Rind (Wolf, 1983) beschrieben. Beim Menschen verbleibt  $\beta$ -HCH im Körper mit einer Halbwertszeit von 7,2 bis 7,6 Jahre (Jung et al., 1997). Der Abbau erfolgt über einen langen Zeitraum über die Leber, die Endprodukte werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden.

$\beta$ -HCH befindet sich auch in der Muttermilch (Ejobi et al., 1996; Schoula et al., 1996). Die Gesundheitsgefährdung des  $\beta$ -HCH wird wesentlich durch seine Toxizität bestimmt.  $\beta$ -HCH wirkt bei Säugetieren akut neurotoxisch. Eine chronische Exposition kann Schädigungen des Zentralnervensystems und der Nieren sowie eine Hepatomegalie (Vermehrung und Vergrößerung der Hepatozyten) verursachen, wie tierexperimentelle Untersuchungen belegen (Oesch, 1982; Herbst, 1982; Tryphonas and Iverson, 1983; Cornacoff et al., 1988). Bei hoher Dosis kann eine Vergiftung durch  $\beta$ -HCH tödlich verlaufen.

In bestimmten Mäusestämmen sind außerdem Tumore oder Tumorstadien nach  $\beta$ -HCH-Behandlung beobachtet worden (Schulte-Hermann, 1983; Thorpe and Walker, 1973).

### **III. Erkrankungen**

#### **1. Tumoren**

Einige Halogenkohlenwasserstoffe weisen im Tierversuch und beim Menschen krebserzeugende Wirkungen auf; z.B. hat Vinylchlorid mutagene und genotoxische Effekte, es führt zu Gen-Mutationen und chromosomalen Aberrationen (IPCS, 1999). Die IARC hat Vinylchlorid für den Menschen als

ein Karzinogen der Kategorie I eingestuft (IARC, 1987). Es besitzt eine stark krebserzeugende Wirkung an verschiedenen Organen, so an Leber, Lunge und Haut und kann seltene Tumore wie Hämangioendotheliom und -Sarkom der Leber verursachen (IPCS, 1999).

Die IARC stuft Ende der 1990er Jahre Brommethan als ein Karzinogen der Kategorie III (die Kanzerogenität ist für den Menschen nicht klassifizierbar) ein (IARC, 1999). Nach einer Literaturrecherche von Zhang et al. (2009) können Prostatakarzinome durch Brommethan hervorgerufen werden (Alavanja et al., 2003; Morrison et al., 1993; Krstev et al., 1998).

Tab. 3 Krebskategorien von Halogenkohlenwasserstoffen (IARC, 1987,1999)

Stoffgruppe	Substanz	Krebskategorie	Andere Erkrankungen
Halogenalkane	Brommethan	III	
Halogenalkene	Vinylchlorid	I	berufliche Akroosteolyse, Raynaud-Phänomen, Hepatomegalie und Splenomegalie
Halogenalkene	1,2-Dichlorethan	IIB	
Halogenalkene	Perchlorethylen	IIA	Ischämische Herzkrankheit, neurologische Symptomatik
aromatische	p-Chloraminobenzol	IIB	Herzrhythmusstörungen, Kreislaufversagen
aromatische	Dichlordiphenyltrichlorethan	IIB	
aromatische	2,3,7,8-TCDD	I	Siehe Merkblatt Nr. 1310
aromatische	HCH	IIB	Herzrhythmusstörungen, Zyanose, Lungenödem, toxische Pneumonie, ZNS-Erregung, Nierenversagen

Auf Basis der Ergebnisse von Tierversuchen und humanepidemiologischen Studien ist 1,2-Dichlorethan (Ethylendichlorid) als ein Karzinogen der Kategorie IIB eingestuft, es kann lymphatischen und hämatopoetischen Karzinomen, Magen- und Pankreaskrebs auslösen (IARC, 1999).

Ein Karzinogen der Kategorie IIA stellt Perchlorethylen dar. Es kann Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), Gebärmutterhals- und Speiseröhrenkrebs verursachen (IARC, 1995). Das hochtoxische 2,3,7,8-Tetrachlor-dibenzo-p-dioxin (TCDD) kann eine größere Anzahl von Tumoren in unterschiedlichen Organen hervorrufen (IARC, 1997).

Auf Basis der Ergebnisse von Tierversuchen hat die IARC Chloropren, p-Chloraminobenzol und Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT) in die Kategorie IIB der krebserzeugenden Stoffe eingeordnet.

Es gibt nur wenige epidemiologischen Studien über die gesundheitsgefährdenden Wirkungen von  $\beta$ -HCH. Die meisten Untersuchungen betreffen  $\gamma$ -HCH (Lindan<sup>R</sup>). Ähnlich wie andere HCH-Isomeren ist  $\beta$ -HCH in die Krebskategorie IIB eingeordnet (IARC, 1987).

Wegen der östrogenartigen Wirkung des  $\beta$ -HCH beschäftigen sich die meisten Studien mit dem Brustkrebs-Risiko. Molekularbiologische Untersuchungen zeigen, dass das  $\beta$ -HCH ein Tumorpromotor sein kann. Hohe  $\beta$ -HCH-Belastungen gehen nach Mathur et al. (2002) mit einem signifikant erhöhten Mammakarzinom-Risiko einher. Jedoch finden sich in einigen Untersuchungen keine Zusammenhänge zwischen der Exposition gegenüber  $\beta$ -HCH und dem Risiko an Mammakarzinom zu erkranken (Guttes et al., 1998; Høyer et al., 1998, Zheng et al., 1999; Lopez-Carrillo et al., 2002).

Es liegen außerdem Studien über andere Tumoren einschließlich testikuläre Keimzell-Tumore, Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und das Corpuskarzinom

vor. So beschreiben Rafnsson (2006), Schüttmann (1971), Barthel (1981) und Blair et al. (1998) ein gehäuftes Auftreten von NHL und Karzinomen der Atemwege infolge einer Exposition gegenüber Hexachlorcyclohexan. Zum Teil finden sich aber keine positiven Assoziationen solcher Tumoren mit der Exposition gegenüber  $\beta$ -HCH (Sturgeon et al., 1998, Cantor et al., 2003; McGlynn et al., 2009; Weiderpass et al., 2000).

## 2. Andere Erkrankungen

Die akute Toxizität von Halogenkohlenwasserstoffen manifestiert sich durch Schädigungen der Haut, der Atemwege, des Herzens und des ZNS. Ekzeme, in schweren Fällen auch Blasenbildung, werden durch die Entfettung der Haut, Irritationen, Sensibilisierungen und lokale Infektionen bei direktem intensivem Kontakt mit derartigen Lösungsmitteln hervorgerufen bzw. gefördert.

Beim Menschen wird ein gehäuftes Auftreten von Hepatitiden in Zusammenhang mit einer beruflichen Exposition gegenüber Chloroform gesehen (Bomski et al., 1967; Hakim et al., 1992). Auch akute ZNS-Symptome (Benommenheit, Kopfschmerz, Schwindel) und Enzephalopathien mit persistierenden Sprachstörungen, Somnolenz, Verwirrtheit sowie psychischen Alterationen sind herbei dokumentiert (ATSDR, 1997).

Chloroform, 1,1,2-Trichlorethan und einige weitere Halogenkohlenwasserstoffe können Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen des Herzens verursachen (U.S. Department of Health and Human Services, 1993).

Hohe HCH-Belastungen sind in der Lage, eine toxische Pneumonie, ein Lungenödem und Herzrhythmusstörungen auszulösen (Morgan, 1989; Jaeger, 1984; CHRIS, 1994).



Es gibt Hinweise, dass durch chronische Einwirkung von HCH arteriosklerotische Erkrankungen und psychonervale Störungen hervorgerufen werden können (Manz et al., 2004). Eine mögliche positive Assoziation zwischen  $\beta$ -HCH-Blutwerten und der Prävalenz des Diabetes mellitus wurde von Cox et al. (2007) berichtet.

#### **IV. Weitere Hinweise**

Halogenkohlenwasserstoffe sind fast ausschließlich organische Substanzen. Von besonderem Interesse ist die Toxizität von bestimmten Verbindungen wie  $\beta$ -HCH und Brommethan. Infolge der Langzeitwirkung werden gesundheitliche Folgen oft unterschätzt. Obwohl die IARC die biologische Human-Toxizität von einigen Halogenkohlenwasserstoffen bisher nicht abschließend beurteilen konnte (vgl. Tab. 3: IARC, 1987, 1999), sollten diesbezügliche Expositionen auf Grund der im Tierversuche belegten toxischen Wirkungen gemieden werden.

#### **V. Literatur**

Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF. et al. (2003) Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study Cohort. *Am J Epidemiol.* 157: 800-814.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (1997) Toxicological Profile for Chloroform. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA.

Barthel E. (1981) Increased risk of lung cancer in pesticide-exposed male agricultural workers. *J Toxicol Environ Health.* 8(5-6):1027-40.

Baumann K, Angerer J, Heinrich R, et al. (1980) Occupational exposure to hexachlorocyclohexane: I. Body burden of HCH-isomers. *Int Arch Occup Health* 47:119-127.

- Beasley DM. (1991) 1, 1, 1-Trichlorethan In: Poisons Information Monographs (PIMs) V 540.
- Blair A, Cantor KP, Zahm SH. (1998) Non-Hodgkin's lymphoma and agricultural use of the Lindane. *Am J Indust Med.* 33: 82-87.
- Bomski H, Sobolewska A, Strakowski A. (1967) Toxic damage of the liver by chloroform in chemical industry workers. *Int Arch Arbeitsmed.* 24(2):127-34
- Cantor KP, Strickland PT, Brock JW, Bush D, Helzlsouer K, Needham LL, Zahm SH et al. (2003) Risk of non-Hodgkin's lymphoma and prediagnostic serum organochlorines: beta-hexachlorocyclohexane, chlordane/heptachlor-related compounds, dieldrin, and hexachlorobenzene. *Environ Health Perspect.* 111(2):179-83
- CHRIS (1994) CHRIS Hazardous Chemical Data. US Department of Transportation, US Coast Guard, Washington, DC. Micromedex, Inc, Englewood, CO (expires October 31, 2000).
- Chattopadhyay P, Karnik AB, Thakore KN, Lakkad BC, Nigam SK, Kashyap SK. (1988) Health effects among workers involved in the manufacture of hexachlorocyclohexane. *J Soc Occup Med.* 38(3):77-81.
- Cornacoff JB, Lauer LD, House RV, et al. (1988) Evaluation of the immunotoxicity of  $\beta$ -hexachloro-cyclohexane ( $\beta$ -HCH). *Fundam Appl Toxicol* 11:293-299.
- Cox S, Niskar AS, Narayan KM, Marcus M. (2007) Prevalence of self-reported diabetes and exposure to organochlorine pesticides among Mexican Americans: Hispanic health and nutrition examination survey, 1982-1984. *Environ Health Perspect.* 115(12):1747-52.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (1982). Deutsche Forschungsgemeinschaft (Hrsg.) Hexachlorcyclohexan-Kontamination-Ursachen, Situation und Bewertung, Kommission zur Prüfung von Rückständen in Lebensmitteln, Mitteilung IX. Harald Boldt Verlag, Boppard.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (2008). MAK- und BAT-Werte Liste 2008 Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe Mitteilung 44. Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, Weinheim.

- Eichler D, Heupt W, Paul W. (1983) Comparative study on the distribution of  $\alpha$ - and  $\gamma$ -hexachlorocyclohexane in the rat with particular reference to the problem of isomerization. *Xenobiotica*. 13:639-647.
- Ejobi F, Kanja LW, Muller P, et al. (1996). Organochlorine pesticide residues in mothers' milk in Uganda. *Bull Environ Contam Toxicol* 56:873-880.
- EPA (United States, Environmental Protection Agency) (2002) Registration eligibility decision for lindane- Case 315. U.S. Environmental Protection Agency, 1-130.
- EPA (2006) Assessment of Lindane and other hexachlorocyclohexane isomers. February 8, 2006. S.14ff.
- Guttes S, Failing K, Neumann K, et al. (1998) Chlororganic pesticides and polychlorinated biphenyls in breast tissue of women with benign and malignant breast disease. *Arch Environ Contam Toxicol* 35:140-147.
- Hakim A, Jain AK, Jain R. (1992) Chloroform ingestion causing toxic hepatitis. *J Assoc Physicians India*. 40(7):477.
- Herbst M (1983). Toxizität von  $\gamma$ -HCH(Lindan). In: DFG(Hrsg.), Hexachlorcyclohexan als Schadstoff in Lebensmitteln. Verlag Chemie, Weinheim. 191-200.
- Hornung A (2005) Halogenasen aus Actinomyceten: Funktionelle und phylogenetische Studien. Dissertataion. Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.
- Høyer AP, Grandjean P, Jorgensen T, et al. (1998) Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet* 352:1816-1820.
- IARC (1987) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to Human. Supplement 7, S.373.
- IARC (1995) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to Human. Vol 63, S.159.
- IARC (1997) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to Human. Vol 69, S.137-194.
- IARC (1999) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to Human. Vol 71, S.721.

IARC (1999) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to Human. Vol 71, S.501.

International Programme on Chemical Safety (IPCS) (1989) Environmental Health Criteria for Beta-Hexachlorocyclohexane. WHO, Geneva, Switzerland.

International Programme on Chemical Safety (IPCS) (1999) Environmental Health Criteria 215 Vinyl chloride. WHO, Geneva, Switzerland.

Jaeger U, Podczeck A, Haubenstock A, et al. (1984) Acute oral poisoning with lindane-solvent mixtures. Vet Human Toxicol. 26:11-14.

Jung D, Becher H, Edler L, Flesch-Janys D, Grun P, Konjetzko J, et al. (1997). Elimination of  $\beta$ -hexachlorocyclohexane in occupationally exposed persons. J Toxicol Environ Health. 51:23-34.

Krstev S, Baris D, Stewart P, Dosemeci M, Swanson GM, Greenberg RS, et al. (1998) Occupational risk factors and prostate cancer in US blacks and whites. Am J Indust Med. 34: 421-430.

Lay JP, Klein W, Korte F and Richter E. (1981) Metabolism of  $\beta$ -hexachlorocyclohexane-[14] C in rats following low dosing in the daily diet. J. Environ. Sci. Health, B16: 227-238.

Li YF and Vijgen J. (2005) Draft. Global Lindane Usage. Report to ECE.

Lopez-Carrillo L, Lopez-Cervantes M, Torres-Sanchez L, et al. (2002) Serum levels of  $\beta$ -hexachloro-cyclohexane and polychlorinated biphenyls and breast cancer in Mexican women. Eur J Cancer 11(2):129-135.

Manz A, Baur X, Berger J, Pöpke O, Poschadel B. (2004) Gesundheitsschäden bei ehemals HCH-exponierten Chemiewerkern der Insektizidproduktion. Sonderschrift S79 der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven.

Mathur V, Bhatnagar P, Sharma RG. (2002) Breast cancer incidence and exposure to pesticides among women originating from Jaipur. Environ Int 28(5):331-336.

- McGlynn KA, Quraishi SM, Graubard BI, Weber JP, Rubertone MV, Erickson RL. (2009) Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst.* 100(9):663-71.
- Morgan D (1989) Recognition and management of pesticide poisonings. 4th ed, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, pp 207.
- Morrison H, Savitz D, Semenciw R, et al. (1993) Farming and prostate cancer mortality. *Am J Epidemiol.* 137: 270-280.
- NARAP (2006) North American Regional Action Plan (NARAP) on Lindane and Other
- Hexachlorocyclohexane (HCH) Isomers – November 30, 2006. Commission for Environmental Cooperation.
- Nigam SK, Karnik AB, Majumder SK, Viswerwariah K, Suryanarayana Raju G, Muktha Bai K, et al. (1986) Serum hexachlorocyclohexane residues in workers engaged at a HCH manufacturing plant. *Int Arch Occ Environ Health* 57(4), 315-320.
- Oesch F, Friedberg T, Herbst M, Paul W, Wilhelm N, Bentley P.(1982) Effects of lindane treatment on drug metabolizing enzymes and liver weight of CF1 mice in which it evoked hepatomas and in non-susceptible rodents. *Chem Biol Interact.* 40(1):1-14.
- Pereira MA, Savage RE, Jr Guion CW & Wernsing PA. (1984) Effect of chloroform on hepatic and renal DNA synthesis and ornithine decarboxylase activity in mice and rats. *Toxicol. Lett.*, 21, 357–364.
- Rafnsson V (2006) Risk of non-Hodgkin's lymphoma and exposure to hexachlorocyclohexane, a nested case-control study. *Eur J Cancer.* 42: 2781-5.
- Richter E, Luger W, Klein W, Korte F, Weger N. (1981). Excretion of beta-hexachlorocyclohexane by the rat as influenced by oral paraffin, squalane, and Lutrol E 400. *Ecotoxicol Environ Saf.* 5(3):270-80.
- Savage RE Jr, Westrich C, Guion C. & Pereira MA. (1982) Chloroform induction of ornithine decarboxylase activity in rats. *Environ Health Perspectives.* 46: 157–162.
- Savage RE Jr, DeAngelo AB, Guion C & Pereira MA. (1987) Studies on the mechanism of action of chloroform stimulation of rat hepatic ornithine

- decarboxylase (ODC). Res. Comm Chem Pathol Pharmacol. 58: 97–113.
- Schoula R, Hajšlová J, Bencko V, et al. (1996) Occurrence of persistent organochlorine contaminants in human milk collected in several regions of Czech Republic. Chemosphere. 33(8):1485-1494.
- Schulte-Hermann R (1983) Zum Mechanismus der Tumorbildung in der Leber unter dem Einfluß von HCH-Isomeren. In: DFG (Hrsg.), Hexachlorcyclohexan als Schadstoff in Lebensmitteln, Verlag Chemie, Weinheim. 239-245.
- Schüttman W (1971) Klinische Beobachtungen zur chronischen Toxizität der Chlorkohlenwasserstoff-Pestizide. Zschr Ges Hygiene XVII: 12-18.
- Siddiqui MK, Saxena MC, Bhargava AK, et al. (1981a) Agrochemicals in maternal blood, milk, and cord blood: A source of toxicants for prenatals and neonates. Environ Res. 24:24-32.
- Siddiqui MK, Saxena MC, Krishna Murti CR. (1981b) Storage of DDT and BHC in adipose tissue of Indian males. Int J Environ Anal Chem. 10:197-204.
- Tapiero H, Ba GN, Tew KD. (2002) Estrogens and environmental estrogens. Biomed Pharmacother. 56(1): 36-44.
- Thorpe E, Walker AIT. (1973) The toxicology of dieldrin (HEOD): II. Comparative longterm oral toxicity studies in mice with dieldrin, DDT, phenobarbitone,  $\beta$ -BHC, and  $\gamma$ -BHC. Food Cosmet Toxicol 11:433-442.
- Tryphonas L, Iverson F. (1983) Sequential histopathologic analysis of alpha-hexachlorocyclohexane-induced hepatic megalocytosis and adenoma formation in the HPB mouse. J Natl Cancer Inst. 71(6):1307-18.
- Umwelt-Bundes-Amt (2005): Stark erhöhte Hexachlorcyclohexan (HCH)-Werte in Fischen aus Mulde und Elbe. Umwelt-Bundes-Amt, Hintergrundpaper.([http://www.umweltbundesamt.de/uba-info-presse/hintergrund/HCH\\_in\\_Elbefischen.pdf](http://www.umweltbundesamt.de/uba-info-presse/hintergrund/HCH_in_Elbefischen.pdf))
- U.S. Department of Health and Human Services. (1993) Hazardous Substances Data Bank (HSDB, online database). National Toxicology Information Program, National Library of Medicine, Bethesda, MD.
- Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Wicklund-Glynn A, Aune M, Atuma S, et al. (2000) Organochlorines and endometrial cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 9(5):487-93

WHO (1975). Data sheets on pesticides No. 12 lindane. World Health Organization, Juni 1975.

Wolf HP (1983) Implementation of results of a trial with dairy cows contaminated with 12-HCH. In: Hexachlorocyclohexane as a harmful substance in foodstuffs. Papers from two seminars of the Senate Committee on the Testing of Residues in Foodstuffs held on 28-29 November 1979 and 6 March 1980, Weinheim, Chemie Verlag, S.143-154.

Zhang H, Budnik LT, Baur X. Neues zur Toxizität des Begasungsmittel Brommethan; zentralblatte für Arbeitsmedizin. im Druck.

Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Owens PH, Ward B, Carter D, et al. (1999) Beta-benzene hexachloride in breast adipose tissue and risk of breast carcinoma. Cancer.85(10):2212-8

## **8.2 Aktualisierte Literaturzusammenstellung zum Merkblatt der BK Nr. 1310: „Erkrankungen durch Halogenierte Alkyl-, Aryl-, oder Alkylaryloxide“**

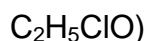
Bisheriges Merkblatt für die ärztliche Untersuchung s. Bek. des BMA vom  
10.7.1979 im Bundesarbeitsblatt 7/8/1979.



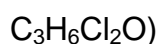
Halogenierte Alkyl-, Aryl- oder Alkylaryloxide sind Gruppen der Verbindungen von chlorierten Alkoholen, Äthern, Epoxiden und Phenolen.

1. Halogenierte Alkyloxide:

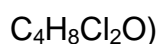
Ethylenchlorhydrin (Synonym: 2-Chlor-äthanol; chemische Formel:



1,3-Dichlorhydrin (Synonym: 1,3-Dichlor-2-propanol; chemische Formel:



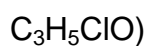
Dichlordiethylether (Synonym: 2,2-Dichlordiethylether; chemische Formel:



Dichlordimethylether (Synonym: 1,1-Dichlordimethylether; chemische

Formel:  $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2\text{O}$ )

Epichlorhydrin (Synonym: 1-Chlor-2,3-epoxipropan; chemische Formel:



Monochlordimethylether (Synonym: Chlormethylmethylether; chemische

Formel:  $\text{C}_2\text{H}_5\text{ClO}$ ).

2. Halogenierte Aryloxide:

Monochlorphenol (2-, 3-, 4-Chlorphenol; chemische Formel:  $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClO}$ )

Dichlorphenole (insbes. 2,4-Dichlorphenol; chemische Formel:  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2\text{O}$ )

Trichlorphenole (insbes. 2,4,5- und 2,4,6-Trichlorphenol; chemische

Formel:  $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_3\text{O}$ )

Pentachlorphenol (PCP; chemische Formel:  $\text{C}_6\text{HCl}_5\text{O}$ )

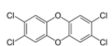
Polychlorierte Dibenzodioxine (PCDD; Synonym: Dioxine; etwa 75

Einzelverbindungen in der Gruppe der PCDD)

Polychlorierte Dibenzofurane (PCDF; Synonym: Furane; insgesamt etwa 135 Kongenere in der Gruppe der PCDF, u.a. 2,3,7,8-TCDF, 1,2,3,7,8-PeCDF, 2,3,4,7,8-PeCDF, 1,2,3,4,7,8-HxCDF, 1,2,3,7,8,9-HxCDF, 1,2,3,6,7,8-HxCDF, 2,3,4,6,7,8-HxCDF, 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF, 1,2,3,4,6,7,8,9-OCDF).

### 3. Halogenierte Alkylaryloxyde:

Chlorkresole (insbes. 4-Chlor-2-methyl-phenol und 4-Chlor-3-methyl-phenol; chemische Formel:  $C_7H_7ClO$ ).

\*Dioxine sind eine Gruppe einer Vielzahl von chlorierten organischen Verbindungen mit der Grundstruktur von zwei Benzolringen, die mit zwei Sauerstoffatomen verbunden sind. Der bekannteste und am besten untersuchte Vertreter ist 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (2,3,7,8-TCDD, TCDD; Synonyma: chloriertes Dibenzo [*b,e*](1,4) dioxin, Tetrachlodibenzo-p-dioxin; chemische Formel:  $C_{12}H_4Cl_4O_2$  ; Molekulargewicht: 321,96; Schmelzpunkt: 305°C; Siedepunkt: 421,2°C (Sublimation)). Kongenere des Pentachlordibenzon-p-dioxine (PCDD) sind beispielweise 1,2,3,7,8-PeCDD, 1,2,3,4,7,8-HxCDD, 1,2,3,7,8,9-HxCDD, 1,2,3,6,7,8-HxCDD, 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD und 1,2,3,4,6,7,8,9-OCDD.

Unter dem Begriff „Dioxine“ werden oft komplexe Mischungen aus Dioxin-Kongeneren und Furanen verstanden.

**Aktuelles Berufskrankheitsgeschehen:** Im Jahre 2007 wurden 35 Anzeigen im Bereich der gewerbliche Berufsgenossenschaften unter der BK Nr.1310 erstattet. Davon wurden 8 anerkannt (22,8%) und mit einer Rente entschädigt (22,8%). Hierzu zählen je 4 Schlosser, Chemielaborwerker und Maschinenbediener für chemische Erzeugnisse. Nach einer Konvention

werden Tumor-Erkrankungen ab einer kumulativen Belastung von 200 TEQ anerkannt (DGUV BK Dok, 2009).

## **VI. Gefahrenquellen**

Alle genannten halogenierten Vertreter dieser Klasse sind anthropogene Stoffe und sind entweder Bestandteile von Pflanzenschutzmitteln (z.B. Chlorkresole), Chloralkylierungsmitteln (z.B. Monochlordimethyläther), Holzkonservierungsmitteln (z.B. Pentachlorphenol), Desinfektionprodukten (z.B. Chlorphenol) oder stellen Zwischenprodukte (z.B. Epichlorhydrin für Epoxidharze) bzw. Nebenprodukte dar (z.B. Dichlordimethylether bei der Herstellung von Monochlordimethylether). Einige Stoffe dieser Klasse (u.a. Organochlorpestizide) sind heute in Deutschland verboten.

Dioxine entstehen nur Anthropogen und haben keine technische Verwendung. Sie treten als unerwünschte Nebenprodukte bei einer Vielzahl von technischen Verfahren, z.B. im Rahmen thermischer Prozesse in der Gas-, Keramik- und Zement-Herstellung, der Produktion von polyhalogenierten Aromaten (PCP, Herbizide, Flammschutzmittel usw.) auf, weiterhin entstehen Dioxine bei der Herstellung von Papier oder Zellstoff, Farbstoffen und Pigment und in der Chlorkali-Elektrolyse.

Eine berufliche Belastung mit Dioxinen kommt häufig durch kontaminierte berufliche Ausgangsstoffe oder Produkte über den inhalativen Weg oder Hautkontakt zustande.

Von 1929 bis in die 1980er Jahre waren Pentachlorphenol, polychlorierte Biphenyle (PCB) und bestimmte Herbizide die am meisten mit Dioxin-belasteten Stoffgruppen.

In der Umwelt werden Dioxine kaum abgebaut, so dass die Hintergrund-Belastung, welche auf den Menschen wirkt, seit Jahrzehnten über die

Nahrungskette langsam ansteigt. Laut einer Mitteilung der Environmental Protection Agency (EPA) nehmen Nordamerikaner täglich 119pg TEQ der Dioxine über das Essen auf (EPA, 1994).

## **VII. Pathophysiologie**

In den meisten Fällen erfolgt die Aufnahme der genannten Stoffe in fester oder flüssiger Form über die Haut, z.B. von Äthylenchlorhydrin. Selten erfolgt eine Inkorporation über die Atemwege, z.B. bei Chlorphenol.

Die Allgemeinbevölkerung ist durch kontaminierte tierische Lebensmittel wie Fleisch, Fisch, Eier und Milch belastet, selten auch in Folge von Hautkontakt.

Wegen der hohen Lipoidlöslichkeit und Persistenz im Gewebe akkumulieren TCDD, TCDF, PCDDs und PCDFs vor allem in der Leber und im Fettgewebe. Die Eliminationshalbwertszeit für TCDD beträgt beim Menschen 1-9 Jahre, wobei dies abhängig von der Konzentration der Dioxine im Körper ist (Abraham et al., 2002; Geusau et al., 2002; Flesch-Janys et al., 1996; Michalek and Tripathi, 1999; Rohde et al., 1999).

Die Gesundheitsgefährdung durch Dioxine wird wesentlich durch deren Toxizität bestimmt. Dabei sind speziell deren Resorption, Lipoidlöslichkeit, Verteilung im Organismus, Metabolismus und Elimination von Bedeutung.

Der Arylhydrocarbonrezeptor (Ah-Rezeptor) ist ein wichtiges Zellprotein, an den sich Dioxine mit einer hohen Affinität binden. Dioxine wandern mit dem Ah-Rezeptor in den Zellkern und treten dort mit dem „Ah receptor nuclear translocator“ (ARNT) in Wechselwirkung. Dann bindet sich das Heterodimer an spezifische Sequenzen der DNA und verändert die Transkription spezifischer Gene, womit sich funktionelle zelluläre Prozesse verändern.

Die Eliminationshalbwertszeiten der halogenierten Stoffe sind unterschiedlich und u.a. bedingt durch die abweichende Löslichkeit.

Im Vordergrund der klinischen Symptomatik einer Dioxin-Belastung steht zunächst in der Regel die Chlorakne, deren rudimentärer pathophysiologischer Mechanismus eine Störung des Kreatinstoffwechsels darstellt. Durch diese Störung kommt es zu einer beschleunigten Zelldifferenzierung im Follikelepithel. Andere chronisch toxische Effekte des TCDD sind Leberschäden (toxische Hepatitis), Stoffwechselstörungen, Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit, Schädigung des Nerven- und Immunsystems, welche v.a. tierexperimentell belegt worden sind (siehe unten: EPA, 1984, 1985; WHO/IPCS, 1989; Allen et al., 1977, 1979; Barsotti et al., 1979; Kleeman et al., 1990; Murray et al., 1979; Seegal, 1996; Hanneman et al., 1996; Creso et al., 1978; Elovaara et al., 1977; Vos et al., 1973; McCornell et al., 1978a&b; Poland & Knutson, 1982).

### **VIII. Tierexperimentelle Befunde**

Die Toxizität der halogenierte Alkyl-, Aryl- od. Alkylaryloxide wurde bei mehreren Tierspezies untersucht. Eine Zusammenstellung einiger Vertreter dieser Gruppe befindet sich in Tabelle 1. Dabei sind die akuten und chronischen gesundheitsgefährdenden Auswirkungen in Bezug auf Versuchstiere dargestellt. Die akute Reizung der Augen und Haut, Schädigungen der Schleimhäute der Atemwege sind durch Tierversuchsergebnisse belegt. Halogenierte Alkyl-, Aryl- und Alkylaryloxide können die Leber (z.B. toxische Hepatitis) und das Nerven- und Immunsystem schädigen, Stoffwechselstörungen bewirken. (Tab.1a).

Tab. 1a. Akute Wirkungen einiger Vertreter aus der Gruppe der halogenierten Alkyl-, Aryl- od. Alkylaryloxyde (Tierversuch)\*

	Beispiel		Akute Toxizität bei Tierexperimentell						
Gruppen	Name	Formel	Reizwirkung	Nerven	Niere	Leber	Lungen	HKL**	
(Halogenierte)			Schleimhäute	Haut	System				
Alkyloxyde	Ethylenchlorhydrin	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ClO	x	x	x	x	x	x	
	1,3-Dichlorhydrin	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> O	x						
	Dichlordiethylether	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> O	x	x		x	x		
	Dichlordimethylether	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> O	x	x				x	
	Epichlorhydrin	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ClO	x	x	x	x	x	x	
	Monochlordimethylether	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ClO	x	x				x	
Aryloxyde	Monochlorphenol	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ClO	x	x	x				
	Dichlorphenole	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> O	x	x	x				
	Trichlorphenol	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> O	x	x	x				
	Pentachlorphenol	C <sub>6</sub> HCl <sub>5</sub> O	x	x	x			x	
	TCDD	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	x	x	x		x		
	1,2,3,7,8-PCDF	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> O	x	x	x		x		
Alkylaryloxyde	4-Chlor-2-methyl-phenol	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> ClO	x	x					
	4-Chlor-3-methyl-phenol	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> ClO	x	x					

\* nach der Anschreibung der MAK-Kommission und BGIA GESTIS-Stoffdatenbank.

\*\* HKL: Herz-Kreislauf Erkrankungen

Langzeittieruntersuchungen ergaben Hinweise auf ein häufigeres Auftreten bestimmter Erkrankungen und Tumoren (Tab. 1b). Die Kanzerogenität der Furane ist tierexperimentell nur unzureichend belegt (IARC, 1997). Von den Chlorphenol-Isomeren ist nur von Pentachlorphenol eine krebserzeugende Wirkung an Tieren bestätigt (IARC, 1991). Dichlordimethylether und Epichlorhydrin kann krebserzeugend Wirkungen auf Versuchstiere haben.

Dichlordimethylether kann bei der Ratte und der Maus Haut- und Lungenkrebs bewirken. Epichlorhydrin verursacht Vormagenkarzinom (IARC, 1987).

1997 wurde TCDD von der IARC als Karzinogen der Kategorie 1 für den Menschen ohne Organspezifität eingestuft.

Die akute Toxizität von Dioxinen führt zum „Wasting Syndrome“ (Gewichtsverlust) (Steiner et al., 1968; Esposito et al., 1967), Leberschäden, Stoffwechselstörungen (McConnell et al., 1978a; McConnell & Moore, 1979; Olson et al., 1980), Läsionen des Verdauungstrakts (Allen et al., 1977; McConnell et al., 1978a), geringen hämatologischen Änderungen mit Anämie oder Leukozytose bei Ratten (Buu-Hoi et al., 1972) und Affen (McConnell et al., 1978b). Die LD50 (Letale Dosis für 50% der Versuchstiere) ist von der Tierspezies abhängig.

Tab. 1b. Chronische Wirkungen einiger Vertreter aus der Gruppe der halogenierten Alkyl-, Aryl- od. Alkylaryloxyde (Tierversuch)\*

Beispiel			Chronische Toxizität bei Tierexperimentell						
Gruppen	Name	Formel							Tumore
(Halogenierte)			Reizwirkung		Nerven	Niere	Leber	Lungen	HKL**
			Schleimhäute	Haut	System				
Alkyloxyde	Ethylenchlorhydrin	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ClO				x			
	1,3-Dichlorhydrin	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> O							x
	Dichlordiethylether	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> O							
	Dichlordimethylether	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> O							x
	Epichlorhydrin	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ClO	x			x	x	x	
	Monochlordimethylether	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ClO							x
Aryloxyde	Monochlorphenol	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ClO	x	x	x		x		
	Dichlorphenole	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> O	x	x	x	x	x		
	Trichlorphenol	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> O	x	x			x		
	Pentachlorphenol	C <sub>6</sub> HCl <sub>5</sub> O		x			x		
	TCDD	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> O <sub>2</sub>		x	x		x		x
	1,2,3,7,8-PCDF	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> O		x	x		x		x
Alkylaryloxyde	4-Chlor-3-methyl-phenol	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> ClO		x					

\* nach der Anschreibung der MAK-Kommission und BGIA GESTIS-Stoffdatenbank.

\*\* HKL: Herz-Kreislauf Erkrankungen

Die TCDD-Empfindlichkeit weist in den untersuchten Tierspezies keine Geschlechtsunterschiede auf (McConnell et al., 1978b; Silkworth et al., 1982; Olson et al., 1980) und hängt von genetisch determinierten Strukturmerkmalen der Ah- oder Hr-Rezeptoren ab (WHO/IPCH, 1989).

Bei Nagetieren und Kaninchen ist die Leber das primäre durch TCDD beeinträchtigte Organ. Außer einer Hepatomegalie zeigt die Leber auch degenerative und nekrotische Veränderungen unter einer chronischen TCDD-Belastung in Bereich der LD<sub>50</sub> (Gupta et al., 1973; Greig et al., 1973). Andere Leberbeschäden betreffen histologische Veränderungen sowie Hyperlipoproteinämie, Hyperbilirubinämie, Hypercholesterolemie und Läsionen der hepatischen Plasma-Membrane (Greig et al., 1973; Zinkl et al., 1973; Jones & Greig, 1975).

Chlorakne und andere pathologische Haut-Veränderungen werden nur bei einigen Tierspezies beobachtet (WHO/IPCH, 1989).

Der Thymus ist ein häufig durch TCDD-geschädigtes Organ (Buu-Hoi et al., 1972). Auch Immunreaktionen können durch TCDD hervorgerufen werden. So kann eine Verminderung der Alpha-, Beta-, und Gamma globuline im Blutspiegel durch TCDD bewirkt werden (Vos & Moore, 1974) und eine zellvermittelte Immunreaktionen hervorrufen (Gupta et al., 1973; Vos et al., 1973; Zinkl et al., 1973; Vos & Moore, 1974).

Der erste Bericht über die Teratogenität von TCDD bei Mäusen wurde von Courtney & Moore (1971) veröffentlicht. TCDD-Belastungen können auch zu einem Anstieg der Unfruchtbarkeit, Aborte und Fehlgeburten unter Affen führen (Allen et al., 1979; Barsotti et al., 1979; Schantz et al., 1979).

## **IX. Krankheitsbilder und Diagnosen**

### **1. Reizwirkung auf Haut und Schleimhäute und Chlorakne**

Lokale Reizwirkungen an Haut und Schleimhäuten (v.a. am Auge und Respirationstrakt) können durch Alkyl-, Aryl- und Alkylaryl-oxide



hervorgerufen werden. Aus der Gruppe der chlorierten Alkyloxide weisen das Epichlorhydrin und Monochlordimethylether diese Effekte besonders stark auf. Die Gruppe der Chlorphenole (Monochlorphenole, Dichlorphenole, Trichlorphenole und Pentachlorphenole) können im Rahmen eines Haut- und Schleimhautkontakts auch Nekrosen verursachen.

Polychlorierte Dibenzodioxine können bei systemischer Aufnahme und intensivem Hautkontakt Chlorakne auslösen. Von 1949 bis 1976 gab es zahlreiche Mitteilungen über Chloraknefälle in Folge beruflicher Exposition gegenüber Dioxinen. Dabei erfolgte von Müller (1997) eine Auflistung der TCDD-Expositionen und der auftretenden Chlorakne (Tab. 2).

## 2. Tumoren

Dichlordimethylether und technische Monochlordimethylether, welche bis zu 7% Dichlormethylether enthalten können, sind sehr starke Karzinogene. Sie sind in Gruppe I der gesundheitsgefährdenden krebserzeugenden Arbeitsstoffe eingestuft (IARC, 1987). In die Gefährdungsgruppe IIB ist Pentachlorphenol eingegliedert (IARC, 1991). Dagegen ist Epichlorhydrin wegen der wesentlich schwächeren kanzerogenen Wirkung in Gruppe IIA eingeordnet (IARC, 1999).

Tab. 2. Chlorakne nach TCDD-Expositionen in der chemischen Industrie

Jahr	Firma (Zahl der Exponierten)	Land	Fallzahl
1949	Monsanto (884)	USA, West Virginia	122
1953	BASF (247)	Deutschland	42
1954	Boehringer (37)	Deutschland	9
1956	Rhone-Poulenc (59)	Frankreich	17
1956	Diamond Alkali (73)	USA	29
1963	Philips (106)	Niederland	44
1968	Coalite (90)	England	79
1972	Linz-Chemie (50)	Deutschland	5
1974	Bayer (<100)	Deutschland	5
1976	ICMESA (5434)	Italien	447

\*Modifiziert nach Müller, 1997.

Eine Häufung von Lungenkrebs wurde im Rahmen der beruflichen Exposition gegenüber den vier vorgenannten Karzinogenen (Dichlordimethylether, technischem Monochlordimethylether, Pentachlorphenol, Epichlorhydrin) beobachtet. Leberzelltumore, Phäochromozytome und Hämangiosarkome können bei Mäusen durch PCP ausgelöst werden.

TCDD wurde zunächst in die Kategorie III, dann in die Kategorie I der karzinogenen Stoffe eingestuft. Epidemiologische Studien zeigen in Bezug auf einzelne Tumorarten inkonsistente Ergebnisse. Die Schlussfolgerung der IARC basiert auf Studien, bei

Tab. 3. Übersicht über die Ergebnisse von Studien zur Tumorstorblichkeit in beruflich Dioxine-belasteten Bevölkerungsgruppen

Autoren	Kohorte	Jahr	Art der Studie	SIGN	Alle Tumoren		Brustkrebs		Lungenkrebs		Blasenkrebs		NHL	
					Fälle	RR (95% CI)	Fälle	RR (95% CI)	Fälle	RR (95% CI)	Fälle	RR (95% CI)	Fälle	RR (95% CI)
Flesch-Janys et al.	Boehringer	1999	Kohortenstudie	2+	57	1,10 (0,83-1,42)	23	1,55 (0,98-2,32)			2	1,81 (0,22-6,55)		
Manz et al.	Boehringer	1991	Kohortenstudie	2+	93	<b>1,24 (1,00-1,52)</b>	9	2,15 (0,98-4,09)	30	1,41 (0,95-2,01)				
Becher et al.	Boehringer	1996	Kohortenstudie	2++	138	<b>119 (100-141)</b>			47	<b>143 (105-190)</b>			6	<b>326 (119-710)</b>
Flesch-Janys et al.	Boehringer	1998	Kohortenstudie	2++	413	<b>1,15 (1,05-1,27)</b>	0	K.A.	38	<b>1,51 (1,07-2,08)</b>	2	0,69 (0,08-2,49)		
Consonni et al.	Seveso	2008	Kohortenstudie	2++	1848	0,97 (0,92-1,02)	133	0,87 (0,73-1,05)	383	0,98 (0,88-1,09)	42	0,88 (0,64-1,22)	40	0,99 (0,71-1,38)
Warner et al.	Seveso	2002	Kohortenstudie	2++			15	<b>2,1 (1,0-4,6)</b>						
Ott et al.	BASF	1996	Kohortenstudie	2++	47	1,2 (0,8-1,5)			11	1,1 (0,6-2,9)	5	1,4 (0,4-3,2)		
Hooiveld et al.	Dutch	1998	Kohortenstudie	2++	51	<b>1,5 (1,1-1,9)</b>			16	1,1 (0,6-1,8)	4	<b>3,7 (1,0-9,5)</b>	3	3,8 (0,8-11,0)
Steenland et al.	NIOSH	1999	Kohortenstudie	2+	377	<b>1,13 (1,02-1,25)</b>			125	1,06 (0,88-1,26)	16	<b>1,99 (1,13-3,23)</b>	12	1,10 (0,56-1,91)
Kogevinas et al.	Internationale	1997	Kohortenstudie	2++	1127	<b>1,06 (1,00-1,13)</b>	12	1,23 (0,63-2,14)	380	1,09 (0,98-1,20)	34	1,04 (0,72-1,45)	34	1,27 (0,88-1,78)

Fettgedruckte RR sind statistisch signifikant. RR schließen SMR, SIR und OR ein; K.A.: keine Assoziation. Freies Feld: nicht berichtet. NHL: Non-Hodgin-Lymphom; SIGN ist das Graduierungssystem des „Scottish Intercollegiate Guidelines Network“ (Harbour & Miller, 2001).

welchen meist beruflich exponierte Kohorten zur Ermittlung der Mortalität herangezogen worden. Tab. 3 gibt eine Übersicht über die Tumorfrequenz durch Dioxine. Dabei sind die wichtigsten Studien aufgelistet.

Zur Auswirkung von Dioxinen auf die Morbidität liegen 7 Studien vor (Barthel, 1981; Riihimäki et al., 1983; Wiklund und Holm, 1986; Wiklund et al., 1989; Corrao et al., 1989; Wolfe et al., 1990; Thomas und Kang, 1990). Diese zeigen, dass exponierte Arbeiter in bestimmten Produktionsbereichen ein erhöhtes Tumorrisiko aufweisen, und dass für den Lungenkrebs in mehreren Studien übereinstimmend erhöhte Risiken beobachtet wurden.

### 3. Kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) und Diabetes mellitus

Dioxine können Beeinträchtigungen der Herzfunktion verursachen. Auf Basis von 12 epidemiologischen Studien berichteten Humblet und Mitarbeiter (2008) in einer Übersichtsarbeit über ein erhöhtes Risiko der CVD-Mortalität in Folge der Dioxin-Exposition (Tab. 4). Mehrere Studien beschäftigten sich mit einer möglichen Risiko-Assoziation zwischen Dioxin-Exposition und Diabetes mellitus. Eine Arbeit weist ein signifikantes, eine weitere ein nicht signifikantes erhöhtes relatives Risiko für Diabetes nach beruflicher Dioxin-Exposition auf (Tab. 4).

Tab. 4. Übersicht über die Ergebnisse von Studien zu CVD- und Diabetes-Risiko in Folge beruflicher Dioxin-Exposition

Autoren	Jahr	Art der Studie	SIGN	Studiengröße	Diabetes		CVD	
					RR		RR	
					Fälle	(95% CI)	Fälle	(95% CI)
Flesch-Janys (Boehringer )	1998	Kohortenstudie	2++	1189			156	1.06 (0.90-1.24)
Consonni et al. (Seveso)	2008	Kohortenstudie	2++	278108	192	<b>1.26 (1.08-1.47)</b>	2357	<b>1.07 (1.02-1.12)</b>
Hooiveld et al. (Dutch Kohorte)	1998	Kohortenstudie	2++	1167			45	1.0 (0.8-1.4)
Steenland et al. (NIOSH)	1999	Kohortenstudie	2+	5172	26	1.18 (0.77-1.73)		
Kogevinas et al (Andere)	1997	Kohortenstudie	1-	26976			1738	0.91 (0.87-0.95)

Fettgedruckte RR sind statistisch signifikant. RR schließen SMR und OR ein. SIGN ist das Graduierungssystem „Scottish Intercollegiate Guidelines Network“ (Harbour & Miller, 2001).

#### 4. Andere Erkrankungen

Systemische Schäden durch halogenierte Alkyl-, Aryl- und Alkylaryl-oxide können an Leber, Niere, Lunge sowie am Zentralnervensystem auftreten.

Außerdem wurden toxische Hepatitiden und den toxische Nephrosen mit Hämaturie und Albuminurie durch Chlorhydrine beobachtet. Epichlorhydrin kann außerdem schwere obstruktive Atemwegserkrankungen (z.T. mit Todesfolge), zentralnervöse Störungen (u.a. Depression) hervorrufen (Schultz, 1964; Pallade et al., 1968; Hine & Rowe, 1963). Hohe Dichlordimethylethen-Expositionen können zu einem Lungenödem führen (Kühn, 1986).

Chlorphenol kann Erregung, Tremor, Krämpfe und Koma als akute ZNS-Wirkungen zur Folge haben. Chronische Vergiftungserscheinungen durch Chlorphenol sind derzeit nicht belegt.

Weitere, oben nicht angeführte Erkrankungen und Gesundheitsstörungen, die mit einer Dioxin-Belastung möglicherweise assoziiert sind, stellen verschiedene Hauterkrankungen, Hyperlipoproteinämie, Schilddrüsenerkrankungen, chronische Lebererkrankungen, Störungen des Immunsystems mit sekundärer Neigung zu infektiösen und parasitären Erkrankungen, mentale Störungen, Störungen des Nervensystems und der Sinnesorgane dar (Manz et al., 1999; Edwards, 1984; Ashe & Suskind, 1950; Moses et al., 1984; Reggiani, 1980; Roegner et al., 1991; Mocarelli et al., 1986; Burleson et al. 1996; Tucker et al., 1986; Rogan et al., 1988; Balinsky, 1970 ).

#### **X. Weitere Hinweise**

Wegen unzureichender Studienergebnisse sind Chlorphenole bzw. Polychlorphenole in Kategorie IIB (mögliche Karzinogene für den Menschen) eingestuft (IARC, 1986).

Über Furane, welche die Kongenere des TCDD darstellen, liegen nur begrenzte Studienergebnisse beim Menschen vor. Ihre toxischen Wirkungen sind tierexperimentell ungenügend belegt.

Furane sind in die Kategorie III der Kanzerogene eingestuft worden (IARC, 1997).

Bisher findet sich in der Literatur keine Beschreibung über die Toxizität der Chlorkresole. Es wird angenommen, dass Chlorkresole wahrscheinlich genauso toxisch sind wie Chlorphenole.

Bezüglich der Dioxine, inklusive TCDD, ist festzuhalten, dass es sich um für den Menschen gesundheitsgefährdende Stoffe handelt. Bei längerjähriger höhergradiger beruflicher Exposition, z.B. in bestimmten Produktionsbereichen, bei der Anwendung kontaminierter Produkte sowie in der akzidentellen Umweltbelastung, finden sich neben signifikant erhöhten Risiken für Tumore, einige Hinweise bzgl. erhöhter Risiken für CVD, Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie.

Bei der Bewertung der Ergebnisse über gesundheitsadverse Wirkungen von Dioxinen sind allerdings folgende methodische Schwächen der Studien zu berücksichtigen: In den beschriebenen Studien sind Dioxine in der Regel nicht die einzige berufliche Noxe; die Studien, welche vor mehr als 10 Jahren durchgeführt wurden, haben oft methodische Schwächen. So wurden oftmals Confounder wie z.B. Rauchen nicht mit in Betracht gezogen.

## **XI. Literature**

- Abraham K, Geusau A, Tosun Y, Helge H, Bauer S and Brockmoller J. (2002) Severe 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) intoxication: insights into the measurement of hepatic cytochrome P450 1A2 induction. Clin Pharmacol Ther. 72(2): 163–174.
- Allen JR, Barsotti DA, van Miller JP, et al. (1977) Morphological changes in monkeys consuming a diet containing low levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Food Cosmet Toxicol 15:401-410.
- Allen JR, Barsotti DA, Lambrecht LK, et al. (1979) Reproductive effects of halogenated aromatic hydrocarbons on nonhuman primates. Ann NY Acad Sci 320:419-425.
- Ashe WF, Suskind RR. (1950) Reports on chloracne cases, Monsanto Chemical Co., Nitro, West Virginia, October 1949 and April 1950. Cincinnati, OH: Department of Environmental Health, College of Medicine, University of Cincinnati (unpublished).
- Balinsky BI. (1970) An introduction to embryology. Philadelphia: W.B. Saunders Company; pp. 367-423.

- Barsotti DA, Abrahamson LJ, Allen JR. (1979) Hormonal alterations in female rhesus monkeys fed a diet containing 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Bull Environ Contam Toxicol* 21:463-469.
- Barthel E. (1981) Increased risk of lung cancer in pesticide-exposed male agricultural workers. *J Toxicol Environm Health*. 38: 113-116.
- Becher H, Flesch-Janys D, Kauppinen T, Kogevnas M, Steindorf K, Manz A, et al. (1996) Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Cancer Causes Control* 7(3): 312-21.
- Burleson GR, Lebrech H, Yang YG, Ibanes JD, Pennington KN, Birnbaum LS. (1996) Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on influenza virus host resistance in mice. *Fundam Appl Toxicol*. 29:40-47.
- Buu-Hoi NP, Chanh PH, Sesque G, Azum-Gelade MC & Saint-Ruf G. (1972) Organs as targets of 'dioxin' (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin) intoxication. *Naturwissenschaften*. 59: 174-175.
- Consonni D, Pesatori AC, Zocchetti C, Sindaco R, D'Oro LC, Rubagotti M, et al. (2008) Mortality in a population exposed to dioxin after the Seveso, Italy, accident in 1976: 25 years of Follow-up. *Am J Epidemiol* 167(7): 847-58.
- Corrao G, Calleri M, Carle F, et al. (1989) Cancer risk in a cohort of licensed pesticide users. *Scand J Work Environm Health*. 15: 203-209.
- Courtney KD & Moore JA. (1971) Teratology studies with 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol*. 20(3):396-403.
- Creso E, DeMarino V, Donatelli L, et al. (1978) Effette neuropsicofarmacologici della TCDD. *Boll Soc It Sper* 54:1592-1596.
- Edwards DA. (1984) Characterization of the hyperlipidemia resulting from exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Vanderbilt Univ. Nashville, TN*
- Elovaara, E; Savolainen, H; Parkki, MG; et al. (1977) Neurochemical effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Wistar and Gunn rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 18(3):487-494.
- EPA (U.S. Environmental Protection Agency). (1984) Ambient water quality criteria for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Office of Water Regulations and Standards, Criteria and Standards Division, Washington, DC. EPA 440/5-84-007.
- EPA (U.S. Environmental Protection Agency). (1985) Health effects assessment for polychlorinated dibenzop-dioxins. Prepared by the Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH, for the Office of Emergency and Remedial Response, Washington, DC. EPA 600/8-84/0146.



- EPA (1994) Estimating exposure to dioxin-like compounds. Office of Health and Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C. pp 33.
- Esposito G., Faelli A, & Capraro V. (1967) Metabolism and transport phenomena in isolated intestine of normal and semi-starved rats. *Arch Int Physiol Biochim.* 75: 601-608.
- Flesch-Janys D, Berger J, Gurn P, Manz A, Nagel S, Waltsgott H, et al. (1995) Exposure to polychlorinated dioxins and furans (PCDD/F) and mortality in a cohort of workers from a herbicide-producing plant in Hamburg, Federal Republic of Germany. *Am J Epidemiol* 142(11):1165-75.
- Flesch-Janys D, Becher H, Gurn P, Jung D, Konietzko J, Manz A, et al. (1996). Elimination of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in occupationally exposed persons. *J Toxicol Environ Health.* 47(4):363–378.
- Flesch-Janys D, Steindorf K, Gurn P and Becher H. (1998) Estimation of the cumulated exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins/furans and Standardized Mortality ratio analysis of cancer mortality by dose in an occupationally exposed cohort. *Environ Health Perspect.* 106 Suppl 2:655-62.
- Flesch-Janys D, Becher H, Berger J, et al. (1999) Epidemiologic investigation of breast cancer incidence in a cohort of female workers with high exposure to PCDD/F and HCH. *Organohalogen Compounds.* 44: 379-382.
- Geusau A, Schmaldienst S, Derfler K, Papke O and Abraham K. (2002) Severe 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) intoxication: kinetics and trials to enhance elimination in two patients. *Arch Toxicol.* 76(5–6): 316–325.
- Greig JB, Jones G, Butler WH & Barnes JM. (1973) Toxic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenm-p-dioxin. *Food Cosmet Toxicol.* 11: 585-595.
- Gupta BN, Vos JG, Moore JA, Zdd JG & Bullock BC. (1973) Pathologic effects of 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals. *Environ Health Perspecdives.* 5: 125-140.
- Hanneman WH, Legare ME, Tiffany-Castiglioni E, et al. (1996) The need for cellular, biochemical, and mechanistic studies. *Neurotoxicol Teratol* 18:247-250.
- Harbour R, Miller J. (2001) A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ.* 323(7308): 334-6.
- Hine CH. & Rowe VK. (1963) Epichlorohydrin. In Patty, F.A.; ed., *Industrial Hygiene and Toxicology*, 2nd Ed., Vol. 2, New York, Interscience, pp. 1622-1625.
- Hooiveld M, Heederik DJ, Kogevinas M, Boffetta P, Needham LL, Patterson DG Jr, et al. (1998) Second Follow-up of a Dutch cohort occupationally exposed to

- phenoxy herbicides, chlorophenols, and contaminants. *Am J Epidemiol* 147(9):891-901.
- Humblett O, Birnbaum L, Rimm E, Mittleman MA, Hauser R. (2008) Dioxins and cardiovascular disease mortality. *Environ Health Perspect.* 116(11):1443-8.
- IARC (1974) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to Human. BD. 4, S 231-245.
- IARC (1986) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to Human. Vol 41, S319-356.
- IARC (1987) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to Human. Supplement 7, S59.
- IARC (1991) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to Human. Vol 53, S371-402.
- IARC (1995) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to Human. Vol 63, S393-404.
- IARC (1997) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to Human. Vol 63, S393-404.
- IARC (1999) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to Human. Vol 71, S603.
- Jones G and Greig JB. (1975) Pathological changes in the liver of mice given 2,3,7,8-TCDD. *Experientia.* 31:1315-1317.
- Kleeman JM, Moore RW, Peterson RE. (1990) Inhibition of testicular steroidogenesis in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-treated rats: evidence that the key lesion occurs prior to or during pregnenolone formation. *Toxicol Appl Pharmacol* 106:112-125.
- Kogevinas M, Becher H, Benn T, et al. (1997) Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Am J Epidemiol.* 145(12):1061-75.
- Kühn, B (1986) Merkblätter gefährliche Arbeitsstoffe, ecomed. Landsberg. Erg. Lfg.
- Manz A, Berger J, Dwyer JH, Flesch-Janys D, Nagel S, Waltsgott H. (1991) Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet.* 338(8773):959-64.
- Manz A, Jung D, Konietzko J. (1999) Untersuchungen über spezielle Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen in der Studienkohort: Fett- und Zuckerstoffwechselstörungen. In: Arbeitsbedingte Gefährdung durch

halogenierte Dioxine und Furane. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Hauptsitz Dortmund.

- McConnell EE, Moore JA, Haseman JK, Harris MW. (1978a) The comparative toxicity of chlorinated dibenzo-p-dioxins in mice and guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 44:335-356.
- McConnell EE, Moore JA & Dalgard DW. (1978b) Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rhesus monkey (*Macaca mulatta*) following a single oral dose. *Toxicol Appl Pharmacol* 43: 175-187.
- McConnell EE and Moore JA. (1979) Toxicopathology characteristics of the halogenated aromatics. *Ann N Y Acad Sci.* 31(320):138-50.
- Michalek JE and Tripathi RC. (1999) Pharmacokinetics of TCDD in veterans of Operation Ranch Hand: 15-year Follow-up. *J Toxicol Environ Health A.* 57(6): 369–378.
- Moses M, Lilis R, Crow KD, et al. (1984) Health status of workers with past exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the manufacture of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid. Comparison of findings with and without chloracne. *Am J Ind Med* 5:161-182.
- Mocarelli P, Marocchi A, Brambilla P, et al. (1986) Clinical laboratory manifestations of exposure to dioxin in children. A six year study of the effects of an environmental disaster near Seveso, Italy. *JAMA* 256: 2687-2695.
- Müller HE. (1997) The risk of dioxin to Human Health. In: What Risk? Roger Bate (ed), Butterworth-Heinemann 1997.
- Murray FJ, Smith FA, Nitschke KD, et al. (1979) Three generation reproduction study of rats given 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin in diets. *Toxicol Appl Pharmacol* 50:241-252.
- Olson JR, Holscher MA & Neal RA. (1980) Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the golden Syrian hamster. *Toxicol appl Pharmacol.* 55: 67-78.
- Ott MG, Zober A. (1996) Cause specific mortality and cancer incidence among employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after a 1953 reactor accident. *Occup Environ Med.* 53(9):606-12.
- Pallade S, Dorobantu M, Gabrielescu E (1968) Acute renal insufficiency in epichlorhydrin intoxication. *Arch.Mal.prof.* 29: 679-688.
- Poland A, Knutson JC (1982) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons: examination of the mechanism of toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 22:517-554.
- Reggiani G. (1980) Acute human exposure to TCDD in Seveso, Italy. *J Toxicol Environ Health* 6:27-43.

- Riihimäki V, Asp S, Pukkala E, Hernberg S. (1983) Mortality and cancer morbidity among chlorinated phenoxyacid applicators in Finland. *Chemosphere*. 12: 779-784.
- Rohde S, Moser GA, Papke O, and McLachlan M.S. (1999) Clearance of PCDD/Fs via the gastrointestinal tract in occupationally exposed persons. *Chemosphere*. 38(14): 3397–3410.
- Roegner RH, Grubbs WD, Lustik MB, et al. (1991) Air Force Health Study: an epidemiologic investigation of health effects in Air Force personnel following exposure to herbicides. Serum dioxin analysis of 1987 examination results. NTIS# AD A-237-516 through AD A-237-524.
- Rogan WJ, Gladen BC, Hung K-L, et al. (1988) Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science* 24: 334-338.
- Schantz SL, Barsotti DA & Allen JR. (1979) Toxicological effects produced in nonhuman primates chronically exposed to fifty parts per trillion 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Toxicol appl Pharmacol*. 48. A180
- Schultz C. (1964) Liver fat and chronic asthmatic bronchitis after inhalation of a coloured solvent (epichlorhydrin). *Dtsch med Wschr*. 89:1342-1344.
- Seegal RE. (1996). Neurochemical effects of PCBs: Limitations in extrapolation of in vitro effects to whole animals. *Organohalogen Compounds* 29:137-142.
- Silkworth J, McMartin D, DeCaprio A, Rej R, O'Keefe P, Kaminsky L. (1982) Acute toxicity in guinea pigs and rabbits of soot from a polychlorinated biphenyl-containing transformer fire. *Toxicol Appl Pharmacol*. 65(3):425-39.
- Steenland K, Piacitelli L, Deddens J, Fingerhut M, Chang LI. (1999) Cancer, heart disease, and diabetes in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Natl Cancer Inst*. 91(9):779-86.
- Steiner M, Borges H, Freedman L, & Gray SJ. (1968) Effects of starvation on the tissue composition of the small intestine in the rat. *Am J Physiol.*, 215: 75-77.
- Thomas TL, Kang HK. (1990) Mortality and morbidity among Army Chemical Corps Vietnam veterans: a preliminary report. *Amer J Industr Med*. 18: 665-673.
- Tucker AN, Vore SJ, Luster MI. (1986) Suppression of B cell differentiation by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Mol Pharmacol* 29:372-377.
- Vos JG, Moore JA, Zinkl JG (1973) Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the immune system of laboratory animals. *Environ. Health Perspect*. 5:149-162.

- Vos JG and Moore JA. (1974) Suppression of cellular immunity in rats and mice by maternal treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Int Arch Allergy*. 47: 777-794.
- Warner M, Eskenazi B, Mocarelli P, Gerthoux PM, Samuels S, Needham L, Patterson D, Brambilla P. (2002) Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect*. 110(7):625-8.
- Wiklung K, Holm LE. (1986) Soft tissue sarcoma risk in Swedish agricultural and forestry workers. *J Nat Cancer Inst*. 76: 229-234.
- Wiklung K, Dich J, Holm LE, Eklung G. (1989) Risk of cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Brit J Industr Med*. 46: 809-814.
- Wolfe WH, Michalek JE, Miner JC, et al. (1990) Health status of Air Force veterans occupationally exposed to herbicides in Vietnam. *J Amer Med Ass*. 264: 1824-1831.
- World Health Organization/International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS). (1989) Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans. *Environmental Health Criteria* 88.
- Zink JF, Vos JG, Moore JA. & Gupta BN. (1973) Hematologic and clinical chemist effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals. *Environ Health Perspectives*. 5: 111-118.

## **9 Danksagungen**

Hiermit möchten wir uns bei allen beteiligten und unterstützenden Personen bedanken. Besonderer Dank geht an Prof. A. Manz für die Überlassung seiner umfangreichen und akribischen Datenerfassung sowie fundierten Detailkenntnisse und fachkundlichen Ratschlägen. Weiterhin geht unser Dank an Prof. Dr. J. Berger für seine eingehende Beratung und Hilfestellung bei der Studienplanung und Datenauswertung, desweiteren Prof. R. Frentzel-Beyme für die ebenfalls fachkundliche Unterstützung zu Dank verpflichtet.